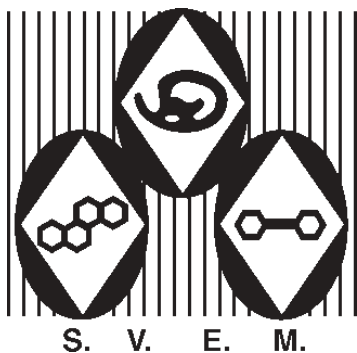


Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 4 Número 2: Junio 2006 ISSN: 1690-3110



Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo



REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Junta Directiva SVEM
Período 2004-2006

Presidente:

Dr. Franklin Ablan Candia

Secretario:

Dr. Claudio Urosa

Tesorera:

Dra. Ileana Malagola de Selle

Vocales:

Dra. Anabel Mejías

Dr. Mario Briceño

e-mail: svem50@cantv.net
www.svem.org

Dirección:

Colegio Médico del Edo.
Miranda, Av. El Golf,
Urb. El Bosque.
Caracas 1050 - Venezuela
Telf.: (0212) 731.50.02

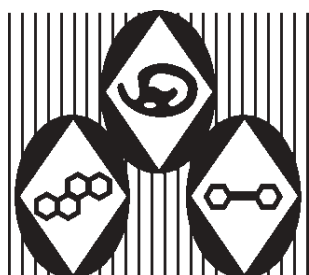
Propósito

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (RVEM) es el órgano de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM). La RVEM es un vehículo importante para dar a conocer los resultados de las investigaciones que se realizan en el área endocrinológica con el propósito de facilitar el trabajo de los endocrinólogos y especialistas afines, para así mejorar la calidad de vida de la población. La revista es cuatrimestral y pública: editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, temas de actualidad (incluye 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), instantáneas, que son 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**, está indizada en el Índice de Revistas Venezolanas de Ciencia y Tecnología REVENCYT: RVR034 e incluida en la base de datos IMBIOMED y LATINDEX: Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal.



COMITÉ EDITOR

REVISTA VENEZOLANA DE
ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO
2006 - 2008

Editora-Directora

M.Sc. Gabriela Arata-Bellabarba

Editora de Producción

Dra. Mariela Paoli de Valeri

Editores Asociados

Dra. Lilia Uzcátegui de S.
Dra. Elsy Velázquez M.

Secretaria

Lic. Vanessa Villarroel

Comité Consultivo

Dr. Juan G. Álvarez (USA)
Dr. Manuel Camejo (Vzla.)
Dr. Diego Dávila S. (Vzla.)
Dr. Roberto Lanes (Vzla.)
Dr. Javier Regadera (Esp.)
Dr. Francisco Rojas (USA)
Dra. Sonia Tucci (UK)

Arte Digital

MID548 r.l. 0414-748.90.35

Impresión

Editorial Venezolana C.A.

Editor-Director

Dr. Jesús A. Osuna C.

Comité de Apoyo

Dra. Rita Zambrano (Táchira)
Dr. Arnaldo Acosta (Falcón)
Dra. Maryvonne Guzmán (Lara)
Dra. Isabel Benítez (Trujillo)
Dra. Belinda Hómez de Delgado (Zulia)
Dr. Víctor Cedeño (Isla de Margarita)
Dra. Simoza Estrella (Maracay)
Dr. Sabatino Enrico (Valencia)
Dr. Frontado Fredy (Barcelona)
Dr. Valverde Benito (Maturín)
Dr. Toledo Tomás (Cumaná)
Dr. Schwarzenberg Amílcar (Barinas)

Dirección

RVEM, Apartado Postal 522

Fax: (58 274) 240.36.45; 271.0436.

e-mail: rvedeme@gmail.com

Suscripción

La RVEM se envía por suscripción o en calidad de canje. El precio anual de la suscripción es de Bs. 15.000 para los miembros de la SVEM y de Bs. 21.000 para los no miembros. El precio para los demás países es de US \$ 70; no está incluido el gasto del envío.

REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

Volumen: 4 • Número: 2 • Junio 2006

Contenido

Editorial

CRISIS VENEZOLANA DE LOS PROFESIONALES DE LA MEDICINA
Carmen Z. Molina V 2

Revisiones

ANTAGONISMO DEL SISTEMA ENDOCANABINOIDE: IMPLICACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD, SÍNDROME METABÓLICO Y ADICIÓN A DROGAS
Sonia A Tucci, Tim C Kirkham 3

ENFOQUE PRÁCTICO DE LA PUBARQUIA PRECOZ
Minerva Licha 14

Trabajos originales

CAMBIOS HEMODINÁMICOS PRECOSES EN PACIENTES CON RESISTENCIA INSULÍNICA.
Johanna Colmenares, Roald Gómez-Pérez, Rodolfo Odreman, Lenin Valeri, Vanesa Villarroel, Tulio Nuñez, Gabriela Arata-Bellarbarba 22

VALIDEZ DE LA DETERMINACIÓN DE LÍPIDOS UTILIZANDO EL ANALIZADOR PORTÁTIL COLESTECH LDX.
Vanesa Villarroel, Alba Salas, Mariela Paoli, Gabriela Arata Bellabarba 30

Casos clínicos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS EN EL SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN.
Zaira Quijada, Alba Salas, Mariela Paoli, Yajaira Zerpa, Oswaldo Gordon 34

Instrucciones a los autores 39

Contents

Editorial

VENEZUELAN CRISIS OF THE MEDICINE PROFESSIONALS
Carmen Z Molina V 2

Review

ANTAGONISM OF THE CANNABINOID SYSTEM: IMPLICATIONS IN THE TREATMENT OF OBESITY, METABOLIC SYNDROME AND DRUG ADDICTION
Sonia A Tucci, Tim C Kirkham 3

PRACTICAL APPROACH OF PRECOCIOUS PUBARCHE
Minerva Licha 14

Original works

PRECOCIUS HAEMODYNAMIC CHANGES IN INSULIN-RESISTANT SUBJECTS
Johanna Colmenares, Roald Gómez-Pérez, Rodolfo Odreman, Lenin Valeri, Vanesa Villarroel, Tulio Nuñez, Gabriela Arata-Bellarbarba 22

VALIDITY OF THE CHOLESTECH ANALYZER FOR THE MEASUREMENT OF LIPIDS.
Vanesa Villarroel, Alba Salas, Mariela Paoli, Gabriela Arata Bellabarba 30

Clinical cases

CLINICAL AND PARACLINICAL FINDINGS IN THE BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROME.
Zaira Quijada, Alba Salas, Mariela Paoli, Yajaira Zerpa, Oswaldo Gordon 34

Instructions to authors 39

CRISIS VENEZOLANA DE LOS PROFESIONALES DE LA MEDICINA. Editorial

Carmen Z Molina V

“Colaboremos con la salud”, la OMS resalta la falta de recursos humanos que existe en muchas zonas del mundo. El Dr. Tim Evans, subdirector General de Pruebas Científicas e Información para las Políticas de la OMS, señala que: “el personal de salud, al que califica como la piedra angular de los sistemas sanitarios, está atravesando una crisis en el mundo entero, crisis a la que ningún país escapa por completo”. En todo el planeta hay una escasez crónica de profesionales de la salud, producto de décadas de anemia inversora en la formación, remuneración, condiciones de trabajo y gestión de esos profesionales, lo cual nos ha llevado a la grave carencia de recursos humanos con conocimientos clave y un nivel creciente de cambios de profesión, jubilaciones anticipadas y migraciones nacionales e internacionales.

Venezuela, en 1936 solo contaba con 95 médicos para un país rural de 5.500.618 de habitantes (1/57.901); hoy día, supera los 56.221 médicos para 26.923.176 habitantes (1/475). De acuerdo a parámetros de la OMS, “para que el personal sanitario sea suficiente se necesitan al menos 2,3 dispensadores de atención sanitaria (médicos, enfermeros, parteros y agentes de salud pública), adecuadamente capacitados por cada 1.000 habitantes, y además han de estar distribuidos de una forma equilibrada que permita proporcionar inmunización infantil y asistencia cualificada al parto a un 80% de la población como mínimo”. Tomando en cuenta la relación médico/habitante, esta es superior a lo recomendado sin embargo, lo que falla es la distribución equilibrada por lo que la realidad médica asistencial venezolana dista mucho de la ideal.

Entre los factores que explican la crisis asistencial caben destacar el grave desequilibrio en la distribución del personal sanitario a favor del ambiente urbano, en detrimento del entorno rural y el hecho de que una gran parte del personal dedicado a la asistencia directa de pacientes comparten la actividad médica con otras ocupaciones o en varios organismos públicos y privados, por lo que la atención exclusiva y pertinencia institucional se ve afectada. Como si esto no bastara, el sistema de atención del tercer nivel, por demás colapsado, atiende en forma departamentalizada lo que impide la atención integral e integrada del usuario. Esta fragmentación incide negativamente en la atención directa del paciente teniendo que acudir a múltiples consultas por patologías que pudieran resolverse en una visita médica integrada en el nivel secundario. La estructura de las poblaciones de médicos en ejercicio, en estos momentos, favorece a galenos que ejercen como especialistas y sub especialistas en atención médica secundaria y terciaria, entre medicina pública y ejercicio privado, congregados en las grandes ciudades o capitales acogedoras; esto, ha conducido a que los estados mas pobres y el medio rural estén desabastecidos. Para 1998, el 50.5% de los médicos

registrados en la Federación Médica Venezolana, eran especialistas y el 49.5% restante médicos generales. No obstante, en algunos estados (Amazonas y Yaracuy) el porcentaje de especialistas no llegaba al 20%, mientras que en el Estado Miranda y el Distrito Federal existía un claro predominio de los especialistas. Esta realidad sugiere que la asistencia Médica Sanitaria debería ser medida en términos de número de pacientes / hora médico asistencial, así como por el nivel de atención, el grado de instrucción del galeno y el poder resolutivo del mismo. Establecer la relación de especialistas y la patología prevalente.

Por otra parte, NO se debe desestimar la migración de profesionales jóvenes a otros países, donde se ofertan mejores condiciones de trabajo y calidad de vida. En los países desarrollados, a medida que la población envejece, las enfermedades crónicas aumentan, existiendo una sobre-demanda de profesionales sanitarios, que es subsanada contratando trabajadores formados en los países en vías de desarrollo. Nuestros gobiernos recurren a mejorar la inasistencia médica con la contratación de personal sanitario procedente de otras latitudes que con dificultad podrá adaptarse a la idiosincrasia del venezolano. La crisis se podría solucionar coordinando adecuadamente la distribución del personal del área de la salud con el objeto de desplegarlo por todo el territorio, con énfasis en los poblados alejados de las grandes urbes donde la densidad de médicos disminuye en forma notoria, revisando y adecuando las escalas salariales e introduciendo otros incentivos para retener al personal existente, en particular aquellos ubicados en poblados de difícil acceso o alto riesgo.

La formación clásica de Médicos en Venezuela se imparte en las universidades públicas. Por razones principalmente económicas, en la gran mayoría de ellas y desde hace mas de una década, el número de plazas para estudiantes de medicina ha disminuido a pesar de que tenemos un país con crecimiento poblacional sostenido. Las autoridades gubernamentales tratan de revertir esta situación, pero en vez de potenciar y favorecer las escuelas del área de la salud ya existentes, están creando y fomentando programas alternativos, los cuales requieren tiempo y evaluación. La formación de recursos humanos para el área de la salud es fundamental para garantizar una población sana capaz de luchar por su propio desarrollo. En ella deben participar además del Estado, las comunidades, los profesionales del área de la salud, sociedades académicas y científicas involucradas y la Universidad por ser la responsable de su formación y actualización, todo ello llevaría a mejorar la Planificación, la Formación, el Empleo, la Efectividad y la Eficiencia de su fuerza laboral sanitaria.

ANTAGONISMO DEL SISTEMA ENDOCANABINOIDE: IMPLICACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD, SÍNDROME METABÓLICO Y ADICCIÓN A DROGAS. Revisión

Sonia A Tucci, Tim C Kirkham

Escuela de Psicología, Universidad de Liverpool, Eleanor Rathbone Building, Bedford Street South, Liverpool, L37 6AZ. Inglaterra.

RESUMEN

Rimonabant (SR141716, Acomplia®) ha sido catalogado como un antagonista/agonista inverso del receptor canabinoide tipo 1 (CB₁). Dicho compuesto ha sido ampliamente utilizado como una herramienta para evaluar los mecanismos mediante los cuales los agonistas canabinoides producen sus efectos farmacológicos y adicionalmente dilucidar los respectivos roles fisiológicos y fisiopatológicos del receptor CB₁. Aparte del antagonismo a nivel del receptor CB₁ reciente evidencia ha demostrado cada vez mas que rimonabant también es capaz de ejercer acciones por si mismo. Estas acciones pueden ser vistas como agonismo inverso o como antagonismo de un tono endocanabinoide endógeno que tiende a variar según las circunstancias. Actualmente, dentro de los diferentes efectos de rimonabant, los que poseen mayor relevancia clínica son sus propiedades anti-obesidad y su capacidad de atenuar la dependencia a la nicotina. Los resultados obtenidos en estudios clínicos recientes han demostrado que el tratamiento con rimonabant produce pérdida de peso en pacientes obesos. Adicionalmente rimonabant produce una normalización de los parámetros metabólicos y disminuye los trastornos cardiovasculares asociados con la obesidad en humanos. Rimonabant también es efectivo en la dependencia al cigarrillo y posee un perfil toxicológico relativamente seguro. Esta revisión considerara los principales efectos obtenidos con rimonabant haciendo especial énfasis en sus aplicaciones más promisorias. **Palabras clave:** sistema endocanabinoide, obesidad.

ABSTRACT

Rimonabant (SR141716, Acomplia®) has been described as an antagonist/inverse agonist at the cannabinoid receptor type 1 (CB₁). It has been widely used as a tool to evaluate the mechanisms by which cannabinoid agonists produce their pharmacological effects and to elucidate the respective physiological or pathophysiological roles of the CB₁ receptor. In addition of being a CB₁ antagonist, it has become increasingly clear that rimonabant can exert its own intrinsic actions. These may be viewed as evidence of either the inverse agonist nature of rimonabant or of tonic activity of the endocannabinoid system that tends to change according to the circumstances. Amongst the several effects of rimonabant, the most clinically relevant are its anti obesity properties and its ability to attenuate nicotine dependence. To date, data obtained from clinical trials (RIO North America, RIO Europe and RIO Lipid) indicate that rimonabant may have major clinical benefits in relation to its anti-obesity properties and as a novel candidate for the treatment of metabolic and cardiovascular disorders associated with overweight and obesity. Other clinical trials, such as the STRATUS study, have also shown that rimonabant may be effective in smoking cessation, and that the drug has a reasonable safety profile. This review will focus on the main effect obtained to date with rimonabant.

Key words: endocannabinoid system, obesity.

INTRODUCCIÓN

Los cannabinoides han sido utilizados con fines medicinales durante miles de años, sin embargo los compuestos activos responsables de dichos efectos no fueron identificados sino hasta mediados del siglo pasado¹. A pesar de que la marihuana (*Cannabis sativa*) posee varios componentes activos, sus efectos

psicoactivos son atribuibles principalmente al Δ^9 -tetrahidrocanabinol (THC). Veinte años después del descubrimiento del TCH se demostró que los cannabinoides actúan de una manera similar a las hormonas y neurotransmisores² y que un receptor de membrana es el responsable de sus efectos^{3,4}. El desarrollo de ligandos altamente selectivos, llevó

Artículo recibido en: Febrero 2006. Aceptado para publicación en: Marzo 2006.

Dirigir correspondencia a: Sonia Tucci. sonia.tucci@liv.ac.uk. Tel.: +44 (0)151 794 1121. Fax: +44 (0)151 794 2945

al descubrimiento de dos tipos principales de receptores, CB1^{5,6} y CB2⁷. La caracterización farmacológica de estos receptores demuestra una fuerte correlación con las respuestas biológicas obtenidas *in vivo*^{2,3}. Ambos receptores poseen un alto nivel de activación independiente de la presencia del ligando (e.j actividad constitutiva)⁸⁻¹². Se ha estimado que en la población de receptores CB1 normales (wild type) el 30 % permanece en estado activo aún en ausencia del ligando mientras que el 70% permanece inactivo¹³.

El hallazgo de receptores específicos para cannabinoides en células de vertebrados desencadenó la búsqueda del ligando endógeno para dichos receptores. En 1992 Devane y cols¹⁴ identificaron el primer cannabinoide endógeno, anandamida (araquidonoil etanolamida, AEA). Tres años más tarde un segundo cannabinoide endógeno el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) fue aislado simultáneamente de tejido intestinal¹⁵ y cerebral¹⁶. En el 2001, el tercer endocannabinoide, 2-araquidonoil gliceril eter (noladin eter), fue identificado en tejido cerebral porcino¹⁷. Durante los años siguientes se aislaron varios lípidos relacionados entre si los cuales poseían propiedades endocannabinoides como la virodamina sin embargo, dichos compuestos no han sido aun completamente caracterizados¹⁸. La presencia de cannabinoides endógenos con alta afinidad por los receptores cannabinoides llevó al descubrimiento de un sistema de señalización endógeno denominado sistema endocannabinoide. Dicho sistema comprende los receptores, todos los ligandos endógenos (llamados endocannabinoides) y sus mecanismos de síntesis e inactivación¹⁹.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES CANNABINOIDES CB1

Debido a su potencial especificidad terapéutica, los receptores cannabinoides se han convertido en uno de los blancos más importantes en la investigación sobre mecanismos de acción de drogas. Los primeros antagonistas de receptores cannabinoides que fueron desarrollados poseían baja afinidad para su respectivo receptor^{20,21}. La síntesis de rimonabant (SR141716, Acomplia®) por Sanofi Recherche en 1994²² constituyó un avance significativo en la farmacología del sistema cannabinoide. Rimonabant es un antagonista selectivo del receptor CB1; este compuesto evita o revierte rápidamente los efectos inducidos por la estimulación de los receptores CB1 tanto *in vivo* como *in vitro* y además, posee una selectividad para el receptor CB1 1000 veces mayor que para CB2 o receptores no cannabinoides.

Rimonabant se une al receptor CB1 con un K_d de 1-2

nM^{22,23}. Aunque este compuesto es selectivo para CB1, no es específico para dicho receptor ya que a altas concentraciones (micromolar) también interactúa con receptores CB2²⁴⁻²⁶ y estimula a la proteinkinasa regulada por señales extracelulares (ERK)²⁷. Adicionalmente, a estas concentraciones, rimonabant es capaz tanto de bloquear como activar el receptor vanilloide potencial transitorio (TRPV₁) sugiriendo que pudiese actuar como agonista parcial en dichos receptores^{28,29}, bloquear receptores de adenosina A₁³⁰ y canales de potasio y calcio tipo L^{31,32}. Rimonabant ha sido ampliamente utilizado como una herramienta en la evaluación de los mecanismos mediante los cuales los agonistas cannabinoides producen efectos farmacológicos y también para dilucidar los respectivos papeles fisiológicos o patológicos del receptor CB1. La primera evidencia de los efectos de rimonabant fue obtenida en un estudio *in vitro* donde la droga fue capaz de antagonizar los efectos inhibitorios de un agonista cannabinoide tanto en vaso deferente de ratón como en la actividad de la adenil ciclase en membranas neuronales de ratas^{22,23}. Posteriormente se demostró que rimonabant administrado por vía sistémica fué capaz de antagonizar los efectos farmacológicos y conductuales producidos por la administración de agonistas cannabinoides^{22,33}. Además de antagonizar cannabinoides exógenos, rimonabant ejerce efectos cuando se administra solo. Inicialmente se pensó que dichos efectos eran debidos al antagonismo de los cannabinoides endógenos, pero recientemente se descubrió que rimonabant posee actividad agonista inversa³⁴. Esta revisión se enfocara en los efectos *in vitro* e *in vivo* de rimonabant obtenidos hasta la fecha

ADICCIÓN Y ABSTINENCIA

Las drogas de abuso (alcohol, opiáceos, THC, cocaína), y los psicoestimulantes, incluyendo la nicotina ejercen sus efectos en el sistema nervioso central por medio de interacciones con vías neurales endógenas³⁵. Dichas drogas comparten la propiedad común de activar el sistema mesolímbico dopaminérgico, el cual es considerado el centro cerebral del placer y de la gratificación. Prácticamente, todas las drogas de abuso elevan los niveles de dopamina en el núcleo acumbens, el cual forma parte de dicho sistema³⁶⁻³⁸. Adicionalmente, existe evidencia importante que implica al sistema endocannabinoide como sustrato en la adicción a drogas. Por ejemplo, los receptores CB1 se expresan en el circuito mesolímbico de placer y gratificación donde modulan la liberación de dopamina³⁹⁻⁴¹. Debido a esto, el sistema endocannabinoide representa un nuevo blanco potencial en el tratamiento de la

adición a drogas. En la sección a continuación, se examinara el papel de rimonabant como una herramienta en este aspecto.

Cocaína: Varios estudios han demostrado similitudes entre las acciones neurofarmacológicas de los cannabinoides y la cocaína, proporcionando evidencia del importante papel que juega el sistema endocanabinoide en la adición a la cocaína. El sistema endocanabinoide no parece estar implicado en los efectos gratificantes agudos de la cocaína⁴², sin embargo si parece estar involucrado en los procesos neuronales responsables del comportamiento asociado con la búsqueda de la droga. Rimonabant disminuye el índice de recaída inducido por reexposición a las señales asociadas a la droga o a la presencia de la droga en si (0.3-3 mg.kg)⁴³. Dicho efecto posee un potencial particularmente importante en el tratamiento de la adición a la cocaína ya que actualmente no existe una farmacoterapia eficaz⁴⁴⁻⁴⁶.

THC: Debido a la imposibilidad de inducir autoadministración de TCH en roedores⁴⁷, la adición a cannabinoides en ratas se ha estudiado principalmente usando el modelo de discriminación de drogas⁴⁸. Las ratas son capaces de aprender a discriminar adecuadamente entre TCH y vehículos. Rimonabant produce antagonismo reversible y dosis dependiente del efecto discriminativo que THC causa en ratas y monos⁴⁹. Interesantemente, la autoadministración de THC si se ha logrado en monos ardilla⁵⁰ y en esta especie, rimonabant es capaz de bloquear casi por completo la auto administración de THC⁵⁰. En humanos la administración de rimonabant (90 mg) bloquea los efectos subjetivos inducidos por THC⁵¹. La administración de rimonabant a animales que han desarrollado dependencia a THC precipita un síndrome de abstinencia que se correlaciona con una reducción de los niveles de dopamina en los circuitos mesolímbicos responsables del placer^{52,53}. Los resultados obtenidos en estos experimentos sugieren que el bloqueo de los receptores cannabinoides puede evitar tanto los efectos subjetivos como la gratificación inducida por THC.

Opiáceos: Existe evidencia experimental sobre la relación entre el sistema endocanabinoide y el sistema opioide⁵⁴. Rimonabant reduce de una manera dosis dependiente la autoadministración de heroína⁵⁵. Este hallazgo esta basado en estudios que han demostrado la presencia simultánea (colocalización) de ARNm para receptores CB1 y μ en regiones cerebrales asociadas a adición y abstinencia a opiáceos⁵⁶. En animales opiáceo-dependientes, rimonabant es capaz de inducir cambios

conductuales y endocrinos similares a los que ocurren durante el estado de abstinencia⁵⁶ y adicionalmente, también es capaz de atenuar la recaída en auto administración de heroína en animales en abstinencia⁵⁷. Si embargo, a diferencia de los efectos observados con otras drogas de abuso, rimonabant no parece atenuar el aumento de dopamina inducido por heroína. Esto sugiere que la atenuación de los efectos gratificantes de los opioides por rimonabant se logra a través de un blanco no-dopaminérgico⁵⁸.

Alcohol: El consumo de alcohol aumenta los niveles de opioides endógenos⁵⁹ y endocannabinoides en las áreas de placer y gratificación⁶⁰⁻⁶². Los agonistas cannabinoides tienden a aumentar el consumo de alcohol^{63,64} mientras que el antagonismo a nivel de receptores CB1 lo reduce^{65,66}. Rimonabant también bloquea la adquisición de la preferencia por etanol y disminuye la motivación para beber alcohol en ratas^{63,67}. Además de reducir las propiedades reforzadoras del etanol, rimonabant también reduce la búsqueda de alcohol inducida por exposición a señales ambientales⁶⁸. Debido a la influencia que rimonabant ejerce en la motivación y propiedades reforzadoras de las bebidas alcohólicas, dicho compuesto pudiese tener un potencial como droga en el tratamiento de la adición y ansias (craving) por alcohol^{63,69,70}.

Nicotina: Al igual que con otras sustancias adictivas, existe evidencia que vincula al sistema endocanabinoide con algunos de los efectos de la nicotina. El receptor CB1 juega un papel clave en esta interacción ya que los ratones knockout para el receptor CB1 son menos sensibles a los efectos motivacionales de dicha droga⁷¹. Rimonabant reduce la auto administración de nicotina en ratas⁷² y también bloquea las respuesta a señales asociadas con la nicotina, las cuales juegan un papel fundamental en el mantenimiento y recaída en el habito⁷³. Existe evidencia que demuestra que rimonabant previene de manera selectiva los efectos dopaminérgicos de la nicotina⁷⁴. Resultados preliminares obtenidos en el estudio multicéntrico en fase III (STRATUS US y Europa) demostraron que los fumadores que recibieron una dosis alta de rimonabant (20 mg/día durante un año) dejaron de fumar en un mayor porcentaje que el grupo de fumadores que recibieron la dosis baja o placebo⁷⁵. Adicionalmente, los fumadores que recibieron la dosis alta, en promedio también perdieron peso mientras que aquellos que recibieron placebo aumentaron aproximadamente un kilogramo. Es de interés hacer notar que la perdida de peso ocurrió principalmente en aquellos pacientes que inicialmente tenían sobrepeso o eran obesos mientras

que los pacientes cuyo peso era normal no perdieron peso durante el estudio^{76, 77}. Al reducir la hiperactivación del sistema endocanabinoide y la vía dopaminérgica mesolímbica, rimonabant ha demostrado ser una herramienta útil en la adicción al cigarrillo, aunado a esto también posee la ventaja de reducir la tendencia al aumento de peso que ocurre al suspender el hábito.

En conclusión, durante los últimos 10 años el sistema endocanabinoide ha surgido como un potencial regulador de los procesos motivacionales en general. De acuerdo a los resultados obtenidos en modelos animales y estudios en humanos, los antagonistas de los receptores canabinoides CB1 parecen ser beneficiosos en la adicción a drogas de abuso.

CONDUCTA ALIMENTARIA

El sistema endocanabinoide está involucrado en la regulación de la conducta alimentaria. Tanto los cannabinoides exógenos como los endógenos tienden a aumentar la ingesta de alimentos en animales y humanos^{78,79}. Debido a esto, es lógico suponer que el antagonismo a nivel de receptores CB1 debería afectar la conducta alimentaria. De hecho, la investigación sobre el papel de los endocannabinoides en la regulación del apetito se basó inicialmente en las acciones anorécticas de rimonabant, las cuales fueron reportadas mucho antes de que los efectos de los cannabinoides endógenos fueran demostradas⁸⁰. La primera evidencia del efecto de rimonabant en los circuitos que modulan el apetito se basó en la observación de la inhibición que rimonabant ejerce en la ingestión de sucrosa, etanol y alimentos, sin alterar otras conductas^{65,66}.

Posterior a estas observaciones iniciales, varios estudios demostraron que rimonabant, administrado aguda o crónicamente, por vía sistémica o intracerebral, consistentemente suprimía la ingesta alimentaria en animales, tanto en ayunas como saciados^{66,81}. Los efectos de rimonabant también han sido investigados en modelos genéticos de obesidad (ratones *ob/ob* y *Agouti yellow A(y)* y ratas obesas *fa/fa*), donde ha sido capaz de disminuir de una manera consistente la ingesta de alimentos y el peso corporal, a una tasa más elevada que en los animales de peso normal^{82,83}.

Aunque rimonabant es capaz de reducir el consumo de todo tipo de alimento, parece ser más efectivo en reducir la ingesta de comida palatable. Estas observaciones condujeron a la idea de que el sistema canabinoide endógeno pudiese estar particularmente relacionado con la modulación del valor hedónico de los alimentos⁸⁴. Los efectos selectivos de rimonabant en la modulación del placer no están

restringidos a los alimentos, ya que como se discutió previamente, este compuesto también juega un papel importante en la adicción a drogas. La acción sinérgica del antagonista opioide naloxona y rimonabant en la conducta alimentaria provee evidencia adicional de la importante relación funcional entre el sistema endocanabinoide y opioide, y refuerza el papel postulado para los endocannabinoides en los procesos de gratificación que contribuyen al control normal del apetito⁸⁵.

El hecho que rimonabant posee la capacidad de suprimir la ingesta alimentaria y como consecuencia reducir el peso corporal, condujo a la investigación de su potencial como un tratamiento anti-obesidad. Esto despertó un gran interés por los efectos en ingesta y peso corporal durante la administración a largo plazo. Varios estudios realizados en animales demostraron que la reducción de la ingesta alimentaria inducida por la administración crónica de rimonabant solo duraba pocos días (4-7 días). Sin embargo, a pesar de la relativa corta duración de efectos en el consumo de alimentos, la supresión en la ganancia de peso se mantuvo durante todo el curso de tratamiento. De nuevo, este efecto parece ser más marcado en el animal obeso, y reversible al suspender la droga⁸². En estudios clínicos, la administración de rimonabant durante 7 días demostró reducir la ingesta alimentaria, la sensación de hambre y el peso corporal en hombres con sobrepeso y obesos⁸⁶. Sin embargo en humanos, el efecto específico de rimonabant en apetito (reduciendo el valor hedónico de los alimentos, reduciendo su palatabilidad o aumentando la sensación de saciedad) no ha sido aun completamente esclarecido.

El mecanismo responsable del rápido desarrollo de tolerancia a los efectos anorécticos que ocurre durante la administración crónica de rimonabant no ha sido claramente establecido. La discrepancia entre el consumo de comida y el peso corporal, probablemente no está relacionada con la aparición de tolerancia metabólica, sin embargo puede reflejar tolerancia conductual en respuesta a una supresión continua de la ingesta⁸⁰ o a diferencias farmacodinámicas entre los sistemas endocannabinoides central y periféricos. Rubino y cols⁸⁷ proponen que la desensibilización a los efectos anorécticos iniciales de rimonabant pudiese involucrar el desacoplamiento del receptor CB1 de sus sistemas de transducción, elevación homeostática de la síntesis de endocannabinoides, o tolerancia al aumento de niveles de endocannabinoides producido como consecuencia de la desinhibición de su control normalmente negativo en vías neurales específicas. Alternativamente, la pérdida de la potencia

anoréctica, puede resultar de una sobre regulación de otros sistemas orexigénicos. Esta última posibilidad esta apoyada en el hecho de que al descontinuar la droga, los animales y humanos comienzan a ganar peso rápidamente.

A pesar de que la evidencia disponible apoya la sugerencia de que el efecto anoréctico de rimonabant es el resultado de una atenuación de las propiedades gratificantes de los alimentos, la contribución del un efecto aversivo/malestar inducido por la droga, o la inducción de comportamientos incompatibles con la ingesta no puede excluirse totalmente⁸⁸. Algunos estudios han reportado que a las dosis comúnmente utilizadas para disminuir el consumo de comida, rimonabant incita comportamientos que pudiesen interferir con la conducta alimentaria como por ejemplo sacudidas del cuerpo y cabeza (wet dog and head shakes), aleteo de las extremidades anteriores y rascado de la cara (facial rubbing)^{87,89}. Adicionalmente, existe evidencia de la posibilidad de que rimonabant pudiese inducir condicionamiento aversivo (conditioned taste aversión) a las dosis anorécticas, lo cual pudiese contribuir parcialmente con la supresión de la ingesta⁹⁰.

EFFECTOS METABÓLICOS ASOCIADOS A LA PÉRDIDA DE PESO

En la sección previa se discutió que el efecto anoréctico rimonabant no parece correlacionarse con la pérdida de peso corporal. Este hallazgo pudiese sugerir que además de su acción hipofágica de corta duración, rimonabant pudiese influir en procesos metabólicos. El análisis de la composición corporal en animales sujetos a tratamiento crónico con rimonabant ha demostrado que dicho compuesto es capaz de reducir significante y selectivamente los depósitos de grasa corporal disminuyendo a la mitad la proporción grasa/tejido magro cuando se compara con controles alimentados con la misma dieta. Es importante hacer notar que en dichos estudios la proporción de masa magra no fue afectada. Estudios de seguimiento confirmaron dichos efectos demostrando que rimonabant es capaz de inducir cambios en la composición corporal.

Adiponectina: adiponectina (previamente conocida como ACRP30) es una proteína plasmática exclusivamente expresada y secretada por el tejido adiposo. La administración de adiponectina induce la oxidación de ácidos grasos libres, disminuye la hiperglicemia e hiperinsulinemia y reduce el peso corporal⁹¹⁻⁹⁴. En animales y humanos, la expresión de adiponectina es inversamente proporcional a índice de adiposidad^{91,95}. Rimonabant induce sobre expresión de la proteína adiponectina y su ARNm

Antagonismo del sistema endocanabinoide, obesidad y drogadicción *in vitro* e *in vivo*^{96,97}, este efecto es mediado por receptores CB1 ya que en ratones knockout para el receptor CB1 rimonabant no posee efecto en la expresión del ARNm de adiponectina. Existe evidencia de que la administración crónica de rimonabant aumenta la expresión de adiponectina predominantemente en animales obesos⁹⁶. Aunado a esto, cuando los efectos de rimonabant fueron estudiados en pacientes obesos de alto riesgo o pacientes con sobrepeso con dislipidemias, se demostró que aumentó significante (dentro de otros marcadores biológicos) los niveles de adiponectina⁹⁷.

Proliferación de adipocitos: recientemente, ha sido demostrado que los adipocitos poseen receptores CB1^{98,99}. La activación de receptores CB1 a nivel de los adipocitos estimula la lipogénesis en dichas células¹⁰⁰. Aun mas, CB₁ parecen estar sobre regulados en adipocitos que provienen de roedores obesos¹⁰⁰. Un estudio reciente demostró que rimonabant es capaz de inhibir la proliferación y retrasar la maduración de pre-adipocitos de ratón en cultivo. Paralelamente a este efecto inhibitorio en la proliferación de pre-adipocitos, rimonabant también estimula la expresión de ARNm y los niveles de proteína de dos marcadores de diferenciación de adipocitos (adiponectina y GAPDH)¹⁰¹. El efecto observado en pre-adipocitos pudiese ser una propiedad adicional de rimonabant como compuesto antiobesidad, particularmente asociado al efecto reductor de masa corporal grasa. Estos resultados apoyan el papel de los endocanabinoides en el desarrollo in mantenimiento de la obesidad.

Síntesis de ácidos grasos: la sobre ingesta de grasa tiende a aumentar los niveles de anandamida en el hígado¹⁰². A su vez, la estimulación de los receptores CB1 en dicho órgano produce un efecto lipogénico; la síntesis de ácidos grasos parece aumentar debido a una sobre regulación del factor de transcripción del gen lipogénico SREBP-1C y sus enzimas blanco acetil-coA carboxilasa (ACC1) y acido graso sintetasa (FAS). Rimonabant parece prevenir dichos cambios¹⁰².

Termogénesis: rimonabant parece ejercer un efecto directo en el consumo de energía lo cual indica que el efecto anti-obesidad de rimonabant pudiese ser en parte causado por un aumento en la producción de calor además de los otros mencionados efectos¹⁰³. De los estudios mencionados aquí, puede deducirse que un uso obvio de los antagonistas de los receptores CB1 es el tratamiento del sobrepeso y obesidad. Un gran cúmulo de evidencia proveniente de estudios en animales apoya la eficiencia de rimonabant en la reducción de peso corporal y en la

producción de cambios beneficiosos en los correlatos metabólicos asociados a la obesidad. Dichos hallazgos llevaron a la implementación de estudios clínicos. Los resultados obtenidos en los recientes estudios clínicos en fase III, han indicado que rimonabant puede efectivamente reducir el peso corporal y la adiposidad en individuos obesos (para una evaluación crítica de los datos clínicos reportados ver¹⁰⁴). Los primeros resultados obtenidos de los estudios clínicos en fase III RIO-Europe y RIO Lipids han sido publicados recientemente^{97, 105}. Estos reportes demuestran que los individuos tratados con rimonabant (20 mg/día durante un año) perdieron más de 10% de su peso original, igualando o excediendo los efectos obtenidos previamente con otros supresores del apetito. Adicionalmente, los efectos metabólicos observados en modelos animales fueron replicados en el estudio clínico. Es importante hacer notar que los resultados obtenidos en ambos estudios sugieren que la mejoría de algunos factores metabólicos de riesgo como el aumento en las proteínas de alta densidad (HDL), la disminución en los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres y resistencia a la insulina producidos por rimonabant fueron mayores que lo que pudiese ser atribuido a la pérdida de peso *per se*. Los efectos indeseables de rimonabant reportados en estos estudios fueron principalmente trastornos de ánimo leve y transitorio.

OTROS EFECTOS/EFECTOS ADVERSOS

Rimonabant produce efectos colaterales que ameritan estudios detallados, especialmente a la luz de su propuesta para ser usado clínicamente. Esta sección enumerara brevemente algunos efectos no relacionados que han sido reportados durante la administración de rimonabant.

Debido a que el sistema endocanabinoide parece estar involucrado en múltiples funciones no relacionadas, es plausible esperar que rimonabant produzca efectos no relacionados entre sí. Dichos efectos son la consecuencia del antagonismo del tono canabinoide endógeno. Los efectos colaterales más frecuentemente reportados durante la administración crónica de rimonabant incluyen náuseas, mareos y diarrea^{105,106}. Otros estudios han mencionado que puede aumentar la presión intraocular¹⁰⁷, y aumentar el estado de alerta lo cual puede llevar como consecuencia a un aumento del tiempo en vigilia¹⁰⁸.

Es importante mencionar que en un caso, rimonabant indujo la aparición de esclerosis múltiple durante el tratamiento crónico para el manejo de la obesidad. Dicha paciente nunca presentó síntomas neuroló-

gicos previos a la administración del antagonista CB1 e interesantemente, se recuperó casi hasta un nivel normal al cesar el tratamiento con rimonabant¹⁰⁹. Varias líneas de evidencia sugieren que los agonistas CB1 poseen un efecto neuroprotector¹¹⁰ e inmunosupresor¹¹¹ de manera que no es implausible que el antagonismo de los receptores CB1 pudiese causar desmielinización en sujetos susceptibles

ANÁLOGOS DE RIMONABANT

Los primeros estudios de relación estructural-afinidad de los análogos de rimonabant fueron publicados por Barth y Rinaldi-Carmona en 1999¹¹². Desde entonces numerosos artículos han sido publicados, describiendo las propiedades de nuevos derivados. Dentro de estos, el AM251, previamente reportado como un ligando para el receptor CB1, utilizado para radio imágenes¹¹³. Recientemente se han reportado efectos anti obesidad del AM251 los cuales son, no sorprendentemente similares a los de rimonabant¹¹⁴⁻¹¹⁶.

Hasta este momento, han sido sintetizados cientos de derivados de diarilpirazol (examinados en detalle en¹⁰⁶). Un análogo similar al rimonabant, 5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etilpirazol-3-piperidincarboxamida (SR147778; surinabant)¹¹⁷ posee alta afinidad y selectividad por el receptor hCB₁. Actualmente, éste compuesto se está investigado en estudios clínicos en fase I, para el tratamiento de la obesidad y también en el tratamiento de adicciones a la nicotina y alcohol¹⁰⁶. Otro derivado, 5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etilpirazol-3-(4-hidroxipiperidina)-carboxamida, ha sido descrito en una patente muy reciente de Sanofi¹¹⁸. Actualmente se cree que la mayoría de las compañías farmacéuticas están desarrollando programas paralelos con la finalidad de desarrollar antagonistas de los receptores CB1.

CONCLUSIÓN

Desde su desarrollo inicial, los antagonistas de los receptores canabinoides han demostrado ser herramientas esenciales en el entendimiento de la farmacología y bioquímica del sistema canabinoide. Su potencial terapéutico en el tratamiento de las adicciones y trastornos alimentarios ha aumentado considerablemente el interés de las compañías farmacéuticas. Queda claro, en esta revisión que los antagonistas/agonistas inversos de los receptores canabinoides constituyen un campo de investigación activo del cual deberían emerger nuevas herramientas terapéuticas en el futuro cercano.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964; 86: 1646.
- Devane W, Dysarz Fr, Johnson M, Melvin L, Howlett A. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988; 34: 605-613.
- Howlett A, Johnson M, Melvin L, Milne G. Nonclassical cannabinoid analgetics inhibit adenylate cyclase: development of a cannabinoid receptor model. *Mol Pharmacol* 1988; 33: 297-302.
- Pertwee R, *Cannabinoids*. 2005, Berlin: Springer. 757.
- Gerard C, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M. Nucleotide sequence of a human cannabinoid receptor cDNA. *Nucleic Acids Res* 1990; 18: 7142.
- Matsuda L, Lolait S, Brownstein M, Young A, TI B. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-564.
- Munro S, Thomas K, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61-65.
- Pan X, Ikeda S, Lewis D. SR 141716A acts as an inverse agonist to increase neuronal voltage-dependent Ca²⁺ currents by reversal of tonic CB1 cannabinoid receptor activity. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 1064-1072.
- Meschler J, Kraichely D, Wilken G, Howlett A. Inverse agonist properties of N-(piperidin-1-yl)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide HCl (SR141716A) and 1-(2-chlorophenyl)-4-cyano-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid phenylamide (CP-272871) for the CB(1) cannabinoid receptor. *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1315-1323.
- Mato S, Pazos A, Valdizan E. Cannabinoid receptor antagonism and inverse agonism in response to SR141716A on cAMP production in human and rat brain. *Eur J Pharmacol* 2002; 443: 43-46.
- Losonczy A, Biro A, Nusser Z. Persistently active cannabinoid receptors mute a subpopulation of hippocampal interneurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 1362-1367.
- Bouaboula M, Desnoyer N, Carayon P, Combes T, Casellas P. Gi protein modulation induced by a selective inverse agonist for the peripheral cannabinoid receptor CB2: implication for intracellular signalization cross-regulation. *Mol Pharmacol* 1999; 55: 473-480.
- Kearn C, Greenberg M, DiCamelli R, Kurzawa K, Hillard C. Relationships between ligand affinities for the cerebellar cannabinoid receptor CB1 and the induction of GDP/GTP exchange. *J Neurochem* 1999; 72: 2379-2387.
- Devane W, Hanus L, Breuer A, Pertwee R, Stevenson L, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-1949.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski N, Schatz A, Gopher A, Almog S, Martin B, Compton D, Pertwee R, Griffine G, Bayewitchf M, Bargf J, Vogelf Z. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 83-90.
- Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, Yamashita A, Waku K. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 215: 89-97.
- Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, Breuer A, Vogel Z, Shalev D, Kustanovich I, Mechoulam R. 2-arachidonoyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 3662-3665.
- Porter A, Sauer J, Knierman M, Becker G, Berna M, Bao J, Nomikos G, Carter P, Bymaster F, Leese A, Felder C. Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 1020-1024.
- Di Marzo V, Fontana A. Anandamide, an endogenous cannabinomimetic eicosanoid: 'killing two birds with one stone'. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 53: 1-11.
- Compton D, Gold L, Ward S, Balster R, Martin B. Aminoalkylindole analogs: cannabimimetic activity of a class of compounds structurally distinct from delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 1118-1126.
- Eissenstat M, Bell M, D'Ambra T, Alexander E, Daum S, Ackerman J, Gruett M, Kumar V, Estep K, Olefirowicz E. Aminoalkylindoles: structure-activity relationships of novel cannabinoid mimetics. *Aug 4;(16). J Med Chem* 1995; 38: 3094-3105.
- Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, Shire D, Calandra B, Congy C, Martinez S, Maruani J, Neliat G, Caput D, al e. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett* 1994; 350: 240-244.
- Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, Alonso R, Shire D, Congy C, Soubrie P, Breliere J, Le Fur G. Biochemical and pharmacological characterisation of SR141716A, the first potent and selective brain cannabinoid receptor antagonist. *Life Sci* 1995; 56: 1941-1947.
- Ruiu S, Pinna G, Marchese G, Mussinu J, Saba P, Tambaro S, Casti P, Vargiu R, Pani L. Synthesis and characterization of NESS 0327: a novel putative antago-

- nist of the CB1 cannabinoid receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 363-370.
25. Showalter V, Compton D, Martin B, Abood M. Evaluation of binding in a transfected cell line expressing a peripheral cannabinoid receptor (CB2): identification of cannabinoid receptor subtype selective ligands. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 989-999.
 26. Felder C, Joyce K, Briley E, Mansouri J, Mackie K, Blond O, Lai Y, Ma A, Mitchell R. Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Mol Pharmacol* 1995; 48: 443-450.
 27. Berdyshev E, Schmid P, Krebsbach R, Schmid H. Activation of PAF receptors results in enhanced synthesis of 2-arachidonoylglycerol (2-AG) in immune cells. *FASEB J* 2001; 15: 2171-2178.
 28. Huang S, Bisogno T, Petros T, Chang S, Zavitsanos P, Zipkin R, Sivakumar R, Coop A, Maeda D, De Petrocellis L, Burstein S, Di Marzo V, Walker J. Identification of a new class of molecules, the arachidonyl amino acids, and characterization of one member that inhibits pain. *J Biol Chem* 2001; 276: 42639-42644.
 29. Zygmunt P, Petersson J, Andersson D, Chuang H, Sorgard M, Di Marzo V, Julius D, Hogestatt E. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* 1999; 400: 452-457.
 30. Savinainen J, Saario S, Niemi R, Jarvinen T, Laitinen J. An optimized approach to study endocannabinoid signaling: evidence against constitutive activity of rat brain adenosine A1 and cannabinoid CB1 receptors. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 1451-1459.
 31. Chaytor A, Martin P, Evans W, Randall M, Griffith T. The endothelial component of cannabinoid-induced relaxation in rabbit mesenteric artery depends on gap junctional communication. *J Physiol* 1999; 520: 539-550.
 32. White R, Hiley C. The actions of some cannabinoid receptor ligands in the rat isolated mesenteric artery. *Br J Pharmacol* 1998; 125: 533-541.
 33. Souilhac J, Poncelet M, Rinaldi-Carmona M, Le Fur G, Soubrie P. Intrastratial injection of cannabinoid receptor agonists induced turning behavior in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 51: 3-7.
 34. MacLennan S, Reynen P, Kwan J, Bonhaus D. Evidence for inverse agonism of SR141716A at human recombinant cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 619-622.
 35. Koob G. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 177-184.
 36. Imperato A, Di Chiara G. Trans-striatal dialysis coupled to reverse phase high performance liquid chromatography with electrochemical detection: a new method for the study of the in vivo release of endogenous dopamine and metabolites. *J Neurosci* 1984; 4: 966-977.
 37. Pidoplichko V, DeBiasi M, Williams J, Dani J. Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature* 1997; 390: 401-404.
 38. Wise R. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 483-494.
 39. Depoortere I, Thijs T, Thielemans L, Robberecht P, Peeters T. Interaction of the growth hormone-releasing peptides ghrelin and growth hormone-releasing peptide-6 with the motilin receptor in the rabbit gastric antrum. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 660-667.
 40. Katona I, Rancz E, Acsady L, Ledent C, Mackie K, Hajos N, Freund T. Distribution of CB1 cannabinoid receptors in the amygdala and their role in the control of GABAergic transmission. *J Neurosci* 2001; 21: 9506-9518.
 41. Freund T, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev* 2003; 83: 1017-1066.
 42. Vlachou S, Nomikos G, Panagis G. WIN 55,212-2 decreases the reinforcing actions of cocaine through CB1 cannabinoid receptor stimulation. *Behav Brain Res* 2003; 141: 215-222.
 43. De Vries T, Shaham Y, Homberg J, Crombag H, Schuurman K, Dieben J, Vanderschuren L, Schoffelmeer A. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. *Nat Med* 2001; 7: 1151-1154.
 44. de Lima M, de Oliveira Soares B, Reisser A, Farrell M. Pharmacological treatment of cocaine dependence: a systematic review. *Addiction* 2002; 97: 931-949.
 45. Van Ree J, Niesink R, Van Wolfswinkel L, Ramsey N, Kornet M, Van Furth W, Vanderschuren L, Gerrits M, Van den Berg C. Endogenous opioids and reward. *Eur J Pharmacol* 2000; 405: 89-101.
 46. van den Brink W, van Ree J. Pharmacological treatments for heroin and cocaine addiction. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 476-487.
 47. Tanda G, Goldberg S. Cannabinoids: reward, dependence, and underlying neurochemical mechanisms—a review of recent preclinical data. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 169: 115-134.
 48. Greenberg I, Kuhn D, Appel J. Comparison of the discriminative stimulus properties of delta9-THC and psilocybin in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1975; 3: 931-934.
 49. Wiley J, Barrett R, Lowe J, Balster R, Martin B. Discriminative stimulus effects of CP 55,940 and structurally dissimilar cannabinoids in rats. *Neuropharmacology* 1995; 34: 669-676.
 50. Tanda G, Munzar P, Goldberg S. Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nat Neurosci* 2000; 3: 1073-1074.
 51. Huestis M, Gorelick D, Heishman S, Preston K, Nelson R, Moolchan E, Frank R. Blockade of effects of smoked

- marijuana by the CB1 selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 322-328.
52. Tanda G, Loddo P, Di Chiara G. Dependence of mesolimbic dopamine transmission on delta9-tetrahydrocannabinol. *Eur J Pharmacol* 1999; 376: 23-26.
 53. Maldonado R, Rodriguez de Fonseca F. Cannabinoid addiction: behavioral models and neural correlates. *J Neurosci* 2002; 22: 3326-3331.
 54. Solinas M, Panlilio L, Antoniou K, Pappas L, Goldberg S. The cannabinoid CB1 antagonist N-piperidiny-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide (SR-141716A) differentially alters the reinforcing effects of heroin under continuous reinforcement, fixed ratio, and progressive ratio schedules of drug self-administration in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 93-102.
 55. Caille S, Parsons L. SR141716A reduces the reinforcing properties of heroin but not heroin-induced increases in nucleus accumbens dopamine in rats. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 3145-3149.
 56. Navarro M, Chowen J, Rocio A, Carrera M, del Arco I, Villanua M, Martin Y, Roberts A, Koob G, Rodriguez de Fonseca F. CB1 cannabinoid receptor antagonist-induced opiate withdrawal in morphine-dependent rats. *Neuroreport* 1998; 9: 3397-3402.
 57. Fattore L, Spano S, Cossu G, Deiana S, Fadda P, Fratta W. Cannabinoid CB(1) antagonist SR 141716A attenuates reinstatement of heroin self-administration in heroin-abstinent rats. *Neuropharmacology* 2005; 48: 1097-1104.
 58. Caille S, Parsons L. SR141716A reduces the reinforcing properties of heroin but not heroin-induced increases in nucleus accumbens dopamine in rats. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 3145-3149.
 59. Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci* 1999; 22: 521-527.
 60. Basavarajappa B, Hungund B. Chronic ethanol increases the cannabinoid receptor agonist anandamide and its precursor N-arachidonoylphosphatidylethanolamine in SK-N-SH cells. *J Neurochem* 1999; 72: 522-528.
 61. Basavarajappa B, Saito M, Cooper T, Hungund B. Stimulation of cannabinoid receptor agonist 2-arachidonylglycerol by chronic ethanol and its modulation by specific neuromodulators in cerebellar granule neurons. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1535: 78-86.
 62. Basavarajappa B, Saito M, Cooper T, Hungund B. Chronic ethanol inhibits the anandamide transport and increases extracellular anandamide levels in cerebellar granule neurons. *Eur J Pharmacol* 2003; 466: 73-83.
 63. Gallate J, McGregor I. The motivation for beer in rats: effects of ritanserin, naloxone and SR 141716. *Psychopharmacology* 1999; 142: 302-308.
 64. Colombo G, Serra S, Brunetti G, Gomez R, Melis S, Vacca G, Carai M, Gessa L. Stimulation of voluntary ethanol intake by cannabinoid receptor agonists in ethanol-preferring sP rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 159: 181-187.
 65. Arnone M, Maruani J, Chaperon F, Thiebot M, Poncelet M, Soubrie P, Le Fur G. Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology* 1997; 132: 104-106.
 66. Colombo G, Agabio R, Diaz G, Lobina C, Reali R, Gessa G. Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716. *Life Sci* 1998; 63: PL113-7.
 67. Serra S, Carai M, Brunetti G, Gomez R, Melis S, Vacca G, Colombo G, Gessa G. The cannabinoid receptor antagonist SR 141716 prevents acquisition of drinking behavior in alcohol-preferring rats. *Eur J Pharmacol* 2001; 430: 369-371.
 68. Economidou D, Mattioli L, Cifani C, Perfumi M, Massi M, Cuomo V, Trabace L, Ciccocioppo R. Effect of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR-141716A on ethanol self-administration and ethanol-seeking behaviour in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 183: 394-403.
 69. Hungund B, Basavarajappa B. Role of endocannabinoids and cannabinoid CB1 receptors in alcohol-related behaviors. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1025: 515-527.
 70. Manzanares J, Ortiz S, Oliva J, Perez-Rial S, Palomo T. Interactions between cannabinoid and opioid receptor systems in the mediation of ethanol effects. *Alcohol Alcohol* 2005; 40: 25-34.
 71. Castane A, Valjent E, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O. Lack of CB1 cannabinoid receptors modifies nicotine behavioural responses, but not nicotine abstinence. *Neuropharmacology* 2002; 43: 857-867.
 72. Batterham R, Cowley M, Small C, Herzog H, Cohen M, Dakin C, Wren A, Brynes A, Low M, Ghatei M, Cone R, Bloom S. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650-654.
 73. Cohen C, Perrault G, Griebel G, Soubrie P. Nicotine-associated cues maintain nicotine-seeking behavior in rats several weeks after nicotine withdrawal: reversal by the cannabinoid (CB1) receptor antagonist, rimonabant (SR141716). *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 145-155.
 74. Cohen C, Kodas E, Griebel G. CB1 receptor antagonists for the treatment of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81: 387-395.
 75. Cleland J, Ghosh J, Freemantle N, Kaye G, Nasir M, Clark A, Coletta A. Clinical trials update and cumula-

- tive meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. 2004; 6: 501-508.
76. Fagerstrom K, Balfour D. Neuropharmacology and potential efficacy of new treatments for tobacco dependence. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 107-116.
 77. STRATUS-US. <http://www.acompliareport.com/Studies/STRATUS-US.htm> 2006
 78. Kirkham T, Williams C. Endogenous cannabinoids and appetite. *Nutr Res Rev* 2001; 14: 65-86.
 79. Avraham Y, Ben Menachem A, Okun A, Zlotarav O, Abel N, Mechoulam R, Berry E. Effects of the endocannabinoid noladin ether on body weight, food consumption, locomotor activity, and cognitive index in mice. *Brain Res Bull* 2005; 65: 117-123.
 80. Kirkham T. Endocannabinoids in the regulation of appetite and body weight. *Behav Pharmacol* 2005; 16: 297-313.
 81. Shearman L, Rosko K, Fleischer R, Wang J, Xu S, Tong X, Rocha B. Antidepressant-like and anorectic effects of the cannabinoid CB1 receptor inverse agonist AM251 in mice. *Behav Pharmacol* 2003; 14: 573-582.
 82. Vickers S, Webster L, Wyatt A, Dourish C, Kennett G. Preferential effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist, SR 141716, on food intake and body weight gain of obese (fa/fa) compared to lean Zucker rats. *Psychopharmacology* 2003; 167: 103-111.
 83. Zhou D, Shearman L. Voluntary exercise augments acute effects of CB1- receptor inverse agonist on body weight loss in obese and lean mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77: 117-125.
 84. Simiand J, Keane M, Keane P, Soubrie P. SR 141716, a CB1 cannabinoid receptor antagonist, selectively reduces sweet food intake in marmoset. *Behav Pharmacol* 1998; 9:
 85. Kirkham T, Williams C. Synergistic effects of opioid and cannabinoid antagonists on food intake. *Psychopharmacology* 2001; 153: 267-270.
 86. Heshmati H, Caplain H, Heshmati H, Bellisle F, Mosse M, Fauveau C, Le Fur G. SR141716, a selective cannabinoid CB1 receptor antagonist, reduces hunger, caloric intake and body weight in overweight and obese men. *Obes Res* 2001; 9: O69.
 87. Rubino T, Massi P, Vigano D, Fuzio D, Parolaro D. Long-term treatment with SR141716A, the CB1 receptor antagonist, influences morphine withdrawal syndrome. *Life Sci* 2000; 66: 2213-2219.
 88. De Vry J, Schreiber R, Eckel G, Jentsch K. Behavioral mechanisms underlying inhibition of food-maintained responding by the cannabinoid receptor antagonist/inverse agonist SR141716A. *Eur J Pharmacol*. 2004.
 89. Navarro M, Hernandez E, Munoz R, del Arco I, Villanua M, Carrerea M, Rodriguez de Fonseca F. Administration of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR141716A induces anxiety-like responses in the rat. *Neuroreport* 1997; 8: 491-496.
 90. McLaughlin P, Winston K, Limebeer C, Parker L, Makriyannis A, Salamone J. The cannabinoid CB1 antagonist AM251 produces food avoidance and behaviours associated with nausea but does not impair feeding efficiency. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 180: 286-293.
 91. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman M, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-946.
 92. Combs T, Berg A, Obici S, Scherer P, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001; 108: 1875-1881.
 93. Berg A, Combs T, Du X, Brownlee M, Scherer P. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947-953.
 94. Fruebis J, Tsao T, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson M, Yen F, Bihain B, Lodish H. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 13: 2005-2010.
 95. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyataka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
 96. Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A, Maffrand J, Le Fur G, Oury-Donat F, Soubrie P. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 908-914.
 97. Despres J, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121-2134.
 98. Nieri P, Greco R, Adinolfi B, Breschi M, Martinotti E, Nannetti C, Podesta A. CB1- and CB2-cannabinoid receptor-independent lipolysis induced by WIN 55,212-2 in male rat adipocytes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2003; 368: 352-359.
 99. Roche R, Hoareau L, Bes-Houtmann S, Gonthier M,

- Laborde C, Baron J, Haffaf Y, Cesari M, Festy F. Presence of the cannabinoid receptors, CB1 and CB2, in human omental and subcutaneous adipocytes. *Histochem Cell Biol* 2006.
100. Pagotto U, Vicennati V, Pasquali R. The endocannabinoid system and the treatment of obesity. *Ann Med* 2005; 37: 270-275.
 101. Gary-Bobo M, Elachouri G, Scatton B, Le Fur G, Oury-Donat F, Bensaid M. The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant (SR141716) inhibits cell proliferation and increases markers of adipocyte maturation in cultured mouse 3T3 F442A preadipocytes. *Mol Pharmacol* 2006; 69: 471-478.
 102. Osei-Hyiaman D, Depetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Batkai S, Harvey-White J, Mackie K, Offertaler L, Wang L, Kunos G. Endocannabinoid activation at hepatic CB(1) receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005; 115: 1298-1305.
 103. Liu Y, Connoley I, Wilson C, Stock M. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 183-187.
 104. Vickers S, Kennett G. Cannabinoids and the regulation of ingestive behaviour. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 215-223.
 105. Van Gaal L, Rissanen A, Scheen A, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. RIO-Europe Study Group. *Lancet* 2005; 16: 1389-1397.
 106. Muccioli G, Lambert D. Current knowledge on the antagonists and inverse agonists of cannabinoid receptors. *Curr Med Chem* 2005; 12: 1361-1394.
 107. Pate D, Jarvinen K, Urtti A, Mahadevan V, Jarvinen T. Effect of the CB1 receptor antagonist, SR141716A, on cannabinoid-induced ocular hypotension in normotensive rabbits. *Life Sci* 1998; 63: 2181-2188.
 108. Santucci V, Storme J, Soubrie P, Le Fur G. Arousal-enhancing properties of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716A in rats as assessed by electroencephalographic spectral and sleep-waking cycle analysis. *Life Sci* 1996; 58: PL103-110.
 109. Van Oosten B, Killestein J, Mathus-Vliegen E, Polman C. Multiple sclerosis following treatment with a cannabinoid receptor-1 antagonist. *Mult Scler* 2004; 10: 330-331.
 110. Panikashvili D, Simeonidou C, Ben-Shabat S, Hanus L, Breuer A, Mechoulam R, Shohami E. An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature* 2001; 413: 527-531.
 111. Klein T, Newton C, Friedman H. Cannabinoid receptors and immunity. *Immunol Today* 1998; 19: 373-381.
 112. Barth F, Rinaldi-Carmona M. The development of cannabinoid antagonists. *Curr Med Chem* 1999; 6: 745-755.
 113. Gatley S, Gifford A, Volkow N, Lan R, Makriyannis A. 123I-labeled AM25: a radioiodinated ligand which binds in vivo to mouse brain cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 1996; 307: 331-338.
 114. Hildebrandt A, Kelly-Sullivan D, Black S. Anti-obesity effects of chronic cannabinoid CB1 receptor antagonist treatment in diet-induced obese mice. *Eur J Pharmacol* 2003; 462: 125-132.
 115. McLaughlin P, Winston K, Swezey L, Wisniecki A, Aberman J, Tardif D, Betz A, Ishiwari K, Makriyannis A, Salamone J. The cannabinoid CB1 antagonists SR 141716A and AM 251 suppress food intake and food-reinforced behavior in a variety of tasks in rats. *Behav Pharmacol* 2003; 14: 583-588.
 116. Chambers A, Sharkey K, Koopmans H. Cannabinoid (CB1) receptor antagonist AM 251, causes a sustained reduction of daily food intake in the rat. *Physiol Behav* 2004; 82: 863-869.
 117. Rinaldi-Carmona M, Barth F, Congy C, Martinez S, Oustric D, Perio A, Poncelet M, Maruani J, Arnone M, Finance O, Soubrie P, Le Fur G. SR147778 [5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethyl-N-(1-piperidinyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide], a new potent and selective antagonist of the CB1 cannabinoid receptor: biochemical and pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310: 905-914.
 118. Miscoria G, Rinaldi-Carmona M, Schofield J, Derivate of 5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethyl-N-(piperidine-1-yl)-1h-pyrazol-3-carboxamide, the preparation and therapeutic use thereof, World Patent Application EP1583758, 2005.

ENFOQUE PRÁCTICO DE LA PUBARQUIA PRECOZ.Revisión

Minerva Licha

Endocrinólogo Pediatra. Jefe de Servicio de la Unidad Nacional de Endocrinología y Metabolismo del IVSS., adscrita al Hospital General "Dr. Miguel Pérez Carreño". Caracas – Venezuela.

RESUMEN

La pubarquia precoz, es considerada una variante normal del desarrollo, sin consecuencias a largo plazo. Recientemente se ha relacionado con alteraciones endocrino-metabólicas en la pre-pubertad y fundamentalmente en la post-pubertad. La pubarquia precoz, hoy por hoy, representa un factor predictivo de disfunción ovárica y/o adrenal y de síndrome metabólico.

Este artículo es resultado de una revisión bibliográfica sobre esta entidad, realizado con el objetivo de disponer de las herramientas que nos permitan el diagnóstico, la evaluación, el seguimiento y los tratamientos adecuados.

Palabras Claves: Pubarquia precoz, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRAC

Precocious pubarche was believed to be a normal variant of pubertad developpement, without long-term consequences. Recently premature pubarche has been associated to endocrine-metabolic disturbances in the pre-puberal age and especially after puberty. At present, premature pubarche represent a predictive factor of ovarian and/or adrenal disfunction and Metabolic Syndrome.

This article result from a bilbliographic review about this entity, the objective is to dispose of tools to make the adequate diagnosis, approach, treatment and follow-up.

Key words: Precocious, pubarche, diagnosis, treatment.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo precoz del vello púbico fue descrito por primera vez por Wilkins en 1948 y lo denominó descriptivamente pubarquia prematura¹. Posteriormente al conocerse la participación adrenal en el desarrollo de esta condición se le atribuyó el término adrearquia prematura². La pubarquia precoz, es la aparición de vello púbico antes de los ocho años en las niñas y de los nueve años en los varones, con o sin vello axilar concomitante y olor apocrino, sin ningún otro signo de desarrollo sexual^{1,3,4}. La pubarquia precoz se presenta con mayor frecuencia entre los 3 y 8 años de vida, pero puede presentarse tan pronto como a los seis meses. Es mucho más frecuente en las niñas que en los varones, guardando una relación 10:1, no se tiene explicación a esta diferencia en la frecuencia de presentación^{4,5}. La adrearquia prematura es la causa más frecuente de pubarquia precoz o prematura^{5,6}. La adrearquia es considerada el despertar de las glándulas

suprarrenales y normalmente se presenta entre los 7 y 8 años, en la mayoría de los casos no se manifiesta como pubarquia. Este proceso madurativo ocurre unos 2 años antes de la gonadarquia⁷⁻⁹. La ganancia ponderal y la obesidad se han asociado a una mayor frecuencia de presentación de la pubarquia precoz; se piensa que la ganancia ponderal puede ser el desencadenante.

RECuento FISIOLÓGICO

La adrearquia es considerada la "pubertad" de la glándula adrenal. Su aparición está relacionada con un aumento de la respuesta secretora de la zona reticular de la corteza adrenal a la hormona adrenocorticotropa hipofisaria (ACTH). La zona reticular es morfológicamente equivalente a la corteza adrenal fetal, ella desaparece virtualmente hacia los seis meses de vida post-natal, para reactivarse hacia los seis años o más tarde cuando se presentará la adrearquia. Con la maduración adrenal se incre-

Artículo recibido en: Marzo 2006. Aceptado para publicación en: Mayo 2006.

Dirigir correspondencia a: Dra. Minerva Licha. Correo: minerva_lich@hotmai.com

menta la actividad 17 α hidroxilasa y 17-20 liasa en combinación con una disminución de la actividad 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -OHDS) y en consecuencia se elevan la 17-OH pregnenolona, la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la DHEA-sulfato (DHEA-S), el aumento en la producción de DHEA es un reflejo de la baja actividad de la enzima 3 β -OHDS. La zona reticular es la única zona de la adrenal que tiene actividad sulfotransferasa, por lo que la adrenal es la principal fuente de DHEA-S y este es el metabolito marcador bioquímico de la adrenarquia. Cuando los niveles séricos de DHEA-S se elevan por encima de 40 y 50 μ g/dl indican el advenimiento de la adrenarquia^{10,11}.

La Δ -4-androstenediona serica (producto de la zona fasciculata) no aumenta su concentración con la adrenarquia, sin embargo, ella puede producirse periféricamente a partir de DHEA-S y también puede producirse en la gónada, por lo tanto su elevación no refleja fielmente la producción adrenal¹². El marcador sustituto de la producción adrenal de la Δ 4 androstenediona es la 11 hidroxandrostenediona, pues la enzima necesaria para su formación se expresa exclusivamente en la adrenal, siendo así un esteroide específico de la zona reticular^{12,13}. La DHEA y DHEA-S son andrógenos relativamente débiles, pero sirven de sustrato para la síntesis de andrógenos más potentes como Δ 4 androstenediona y testosterona. En la adrenarquia los andrógenos séricos se encuentran en rangos similares a los de las primeras fases de la pubertad, estadio II de Tanner de vello púbico y guardan correlación con la edad ósea en condiciones basales. Tras la estimulación con ACTH las respuestas van desde el rango pre-puberal hasta el rango del adulto^{3,4,14,15}.

La adrenarquia como proceso fisiológico puede provocar una pubarquia precoz cuando también ella se adelanta en su tiempo de presentación, en algunos casos, además de adelantarse en el tiempo puede presentarse en forma exagerada o pronunciada caracterizándose por un inicio no solo precoz sino excesivo de la actividad de las glándulas adrenales, denominándose adrenarquia exagerada o pronunciada. La adrenarquia prematura ocurre con mayor frecuencia en niñas con RCIU (peso al nacer inferior a 1.5 desviaciones estándar del promedio para la edad gestacional) y en niñas con sobrepeso u obesidad.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Hay dos formas clínicas de presentación de la pubarquia precoz una típica y otra atípica; la primera está ligada al proceso fisiológico de la adrenarquia y considerada una variante normal, y la segunda,

representa un hiperandrogenismo pre-puberal o una pubertad precoz. La pubarquia precoz típica, la cual se conoce como pubarquia precoz aislada, también se denomina simple o benigna, y es considerada una variante normal de la pubertad^{1,3,5}. Es una condición autolimitada⁷ caracterizada por la simple aparición del vello púbico y ocasionalmente axilar, olor apocrino, incremento de la actividad sebácea especialmente en la cara, sin ningún otro signo de desarrollo sexual. La velocidad de crecimiento es normal y la edad ósea apropiada a la edad cronológica^{3,5}. En algunos casos la velocidad de crecimiento puede acelerarse transitoriamente y haber un ligero avance de la maduración ósea correlacionado con la edad talla, este adelanto siempre es inferior a 2 desviaciones estándar^{16,17,18}. Por ser una manifestación clínica de la adrenarquia normal o fisiológica, los niveles de andrógenos adrenales tanto basales como estimulados con ACTH se encuentran a $\pm 2,57$ DS, indicando una esteroidogénesis normal: DHEA-S, Δ -4 androstenediona y testosterona alcanzan niveles séricos similares al estadio II de Tanner de vello púbico y correspondientes con la edad ósea^{10,18}.

En la pubarquia precoz atípica, además de la aparición del vello púbico, hay otros signos de hiperandrogenismo o de pubertad precoz¹⁸⁻²¹. Los signos de hiperandrogenismo orientan al diagnóstico de alteraciones funcionales o tumorales de las adrenales o de las gónadas. La aparición de botón mamario en las niñas o el aumento del volumen testicular (>4 ml) en el varón sugiere pubertad precoz. Se consideran signos de hiperandrogenismo en la pre-pubertad: aumento de la velocidad del crecimiento, adelanto de la maduración ósea con una relación EO/ET >1, hipertrofia muscular, acné quístico, aumento del vello corporal, hipertrofia del clítoris, agrandamiento del pene, voz ronca, etc. En la pubertad y post pubertad: acné, hirsutismo, hipertrofia muscular, trastornos menstruales, atrofia de mamas, aumento de la libido, son algunas de las manifestaciones clínicas más frecuentes^{21,22}.

¿QUÉ BUSCAR EN LA HISTORIA CLÍNICA Y EXAMEN FÍSICO?

Antecedentes e historia clínica

Peso y talla al nacer: el bajo peso al nacer para la edad gestacional (inferior a 1,5 DS con respecto al promedio para edad gestacional), especialmente cuando es seguido de una recuperación exagerada en el peso y en la talla en la vida postnatal se ha asociado a pubarquia precoz y alteraciones endocrino metabólicas^{23,24}, aún sin que estas niñas hayan llegado a presentar obesidad, ellas exhiben un riesgo

mayor de progresar hacia el desarrollo de una variante del síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS) con hiperandrogenismo, hiperinsulinemia, dislipidemia, disadipocitoquinemia, exceso de grasa central y déficit de masa magra^{23,25,26}. El peso alto al nacer esta asociado a mayor riesgo de diabetes Mellitus tipo2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (ECV). Antecedentes Familiares de DM2, PCOS, hipertensión arterial (HTA); por lo importante de la herencia en la predisposición a estas patologías y la relación de ellas con la hiperinsulinemia y el síndrome metabólico^{5,21,22,27-30}.

EXAMEN FÍSICO

Antropometría: peso, talla, índice nutricional en pacientes menores de 11 años y el índice de masa corporal (IMC) en mayores de 11 años, relación cintura – cadera. El sobrepeso, la obesidad y la adiposidad central o visceral están asociadas a pubarquia precoz, resistencia a la insulina y síndrome metabólico^{5,22,27,28,31-33}.

Signos cutáneos: Hirsutismo: sugiere HSC no clásica o de comienzo tardío o una fuente androgénica tumoral o funcional de la adrenal o de las gónadas. **Estrías:** sugieren hipercortisolismo y también se consideran una manifestación clínica de resistencia a la insulina²². Acantosis nigricans, este signo puede presentarse en personas sanas pero al igual que la pubarquia precoz es un marcador clínico de resistencia a la insulina y síndrome metabólico^{22,24}, en algunos casos es atribuible a la genética (africanos).

EXÁMENES DE LABORATORIO

Test LHRH: cuando concomitantemente con la pubarquia precoz hay signos de desarrollo puberal; botón mamario en las niñas o aumento del volumen testicular > de 4ml en el varón.

Andrógenos basales: en todos los casos:17OH-progesterona, delta 4 androstenediona, DHEA-sulfato, y testosterona.

Test de ACTH: cuando la relación edad ósea/edad talla sea >1 y/o hayan signos de pubarquia precoz atípica y/o elevación de la 17-OH-progesterona basal. Se considera elevada esta cuando en los pre-puberales es >1ng/ml y en los púberes o post púberes >2ng/ml (18, 35). Algunos autores recomiendan practicar el test de ACTH en todos los casos⁷.

Interpretación del Test de ACTH: la respuesta a la estimulación con ACTH da cabida a tres posibles diagnósticos: 1) Respuesta normal; 2) Adrenarquia exagerada o pronunciada; 3) HSC no clásica: 21 hidroxilasa, 11 hidroxilasa o 3β-OHDS.

Respuesta normal: Los andrógenos séricos tanto

básales como estimulados estarán a $\alpha 2,57$ DS del promedio de los controles normales para edad y sexo^{9,15,20}. Se cree que hay entonces una sensibilidad periférica aumentada que favorece la aparición del vello pubiano (15). Lashanski, publicó los resultados de la estimulación con ACTH en una población pediátrica sana, tomando en cuenta la edad y el sexo, e incluyendo desde el recién nacido de pretérmino (26-28 semanas) hasta la pubertad^{35,36}. Estas determinaciones sirven como referencia para la práctica clínica.

Adrenarquia exagerada: se evidencia un hiperandrogenismo adrenal funcional en el cual la glándula remeda o mimetiza una exagerada adrenarquia fisiológica. Se presenta entonces una hiperrespuesta que involucra los $\Delta 5$ esteroides: 17OH pregnenolona y DHEA, pero también de los esteroides $\Delta 4$ androstenediona y 17OH progesterona. La respuesta de los andrógenos a la estimulación ACTH supera las 3DS por encima de lo normal para la edad y el sexo llegando inclusive a ser mayor que la de los controles con igual estadio puberal^{5,9,14,37-39}. No se ha logrado demostrar mutaciones en aquellos pacientes con niveles de $\Delta 5$ precursores entre 5 y 10 DS por encima del promedio post estimulación ACTH³⁹⁻⁴¹. La mayoría de la adrenarquias exageradas han sido erróneamente etiquetadas como formas no clásicas de HSC por déficit de 3β-OHDS³⁸.

La adrenarquia exagerada es denominada con diferentes términos: adrenarquia prematura, hiperandrogenismo prepuberal, adrenarquia pronunciada, etc. Esta condición se caracteriza por el inicio precoz y excesivo de la actividad adrenal y puede ser un indicador de futuras enfermedades en la adultez por tres razones fundamentales:

- Muchas niñas con pubarquia precoz tienen el antecedentes de bajo peso al nacer (BPAN) y se piensa que hay un trastorno endocrinometabólico secuencial de origen prenatal que se inicia con ese BPAN, prosigue con pubarquia precoz por adrenarquia exagerada y finalmente da origen a un hiperandrogenismo adrenal y ovárico en la pubertad. Aún queda por esclarecer las bases fisiopatológicas^{23,42}. En los varones la pubarquia precoz no se asocia ni con BPAN ni con anomalías endocrino metabólicas.
- Desde el momento de aparición de la pubarquia precoz pudiera detectarse hiperinsulinemia y todo el cortejo de alteraciones que la acompañan. Hiperinsulinemia y dislipidemia se han descrito en la etapa pre-puberal y el hiperandrogenismo ovárico y la disfunción ovulatoria en la post-pubertad^{27,32,43}. Se ha reportado en las niñas hispano-caribeñas mayor riesgo de desarrollar

PCOS y en las afro-americanas las complicaciones de la hiperinsulinemia³⁹.

- c) Hasta un 45% de las niñas con pubarquia precoz por adrenarquia exagerada presentaran un cuadro de hiperandrogenismo ovárico funcional, a los 2-3 años de la menarquia, caracterizado por una hiperrrespuesta de 17OH progesterona al estímulo con agonistas de GnRH^{25,44}.

El patrón de la respuesta de la ACTH de la adrenarquia exagerada fue descrito inicialmente en mujeres hiperandrogenicas y posteriormente se ha observado como un hallazgo común en las niñas con pubarquia precoz y en las adolescentes con antecedentes de pubarquia precoz. Además del hiperandrogenismo ovárico funcional, estas tienen mayor incidencia de hiperandrogenismo adrenal funcional idiopático en la post-pubertad^{25,44}.

La respuesta exagerada al ACTH se atribuye a una mayor actividad de las enzimas 17 α hidroxilasa y 17-20 liasa por una regulación anormal o disregulación de ambas enzimas, las cuales son codificadas por el mismo gen, (Citocromo P450C17) que se activan tanto en la adrenal como en el ovario, y que catalizan respectivamente el paso de progesterona a 17OH progesterona y de la 17 OH progesterona a Δ 4 androstenediona, esta disregulación se inicia primero en el adrenal porque madura antes que el ovario, pero forma parte de un mismo proceso que posteriormente involucrará al ovario³⁸. Se piensa que tanto el hiperinsulinismo, como el aumento de la IGF-I libre pueden potenciar la acción del ACTH sobre la síntesis esteroidea adrenal. La relación entre andrógenos e hiperinsulinismo no esta clara. La Insulina y el IGF-I, estimulan la síntesis de andrógenos y podrían tener una base fisiopatológica en la fosforilación de la serina de la cadena β del receptor de insulina que determina la insulinoresistencia y la fosforilación de las serinas del citocromo P450C17 que aumenta la actividad 17-20 liasa y por tanto aumenta la síntesis androgénica, adrenal y ovárica^{38,45}.

Hiperplasia adrenal congénita No Clásica (HSC NC)
El diagnóstico de las formas leves o tardías de HSC se establecerá según la respuesta de los metabolitos marcadores a la estimulación con ACTH.

Déficit 21 hidroxilasa: el metabolito marcador es la 17OH progesterona la cual incrementará sus valores tras la estimulación con ACTH, los puntos de corte varían según los autores, para la Dra. New⁴⁶: una 17OH progesterona >15ngr/ml es diagnóstica para hiperplasia adrenal congénita no clásica 21 OH; cuando la 17OH progesterona alcanza valores entre 12 y 15ngr/ml, se requiere un estudio genético para confirmar el diagnóstico de hiperplasia, adre-

nal o descartarlo; cuando la 17 OHprogesterona es < 12ngr/ml, se considera normal y elimina el diagnóstico de hiperplasia. Para la Dra. Ibanez¹⁹: una 17OH progesterona >10ng/ml tiene valor diagnóstico para déficit 21 hidroxilasa pero amerita confirmación genética; una 17OH progesterona entre 5 y 10 ng/ml, caracteriza a los heterocigotos y una 17OH progesterona <5mgr/ml, es considerada una respuesta normal, eliminando el diagnóstico de bloqueo enzimático..

Déficit 3 β hidroxisteroide deshidrogenasa: Forest y Castro-Feijóo, utilizan cifras absolutas de esteroides delta 5 (DHEA, DHEA-S Y 17OH pregnenolona) y los consideran alterados si los valores se encuentran tres veces más elevadas que el límite superior de lo normal (básales y estimuladas) y una relación 17OH pregnenolona / 17OH progesterona y DHEA/ Δ 4 androstenediona mayores ambas de 15. Deben estar elevadas los 3 Δ 5 esteroides y las dos relaciones a la vez para establecer el diagnóstico⁴⁷. Para otros autores, tras la estimulación ACTH, los Δ 5 esteroides deben superar los 10 DS con respecto al promedio para la edad y el sexo^{40,48,49}.

Déficit 11 hidroxilasa: si los valores de 11desoxicortisol, posterior al estímulo resultan, mayores de 15ngr/ml, la actividad de renina plástica debe ser normal o baja. La 17OH progesterona puede estar un poco elevada y confundir el diagnóstico con déficit 21 hidroxilasa, una relación Δ 4 androstenediona/ 17OH progesterona mayor de 1 a 2 sugiere déficit de 11 hidroxilasa y cuando es menor de 0.5 ó igual sugiere déficit 21 hidroxilasa⁴⁷.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON PUBARQUIA PRECOZ

Vigilancia del crecimiento y de la aparición y curso de la pubertad

En la pubarquia precoz típica no hay afectación ni del crecimiento ni del momento de inicio de la pubertad por lo que no habrá compromiso de la talla final. En la pubarquia precoz atípica, el hiperandrogenismo es tan importante que acelera la maduración ósea y puede afectar la talla final, exponiendo al paciente a una talla baja en la adultez. La pubertad de las niñas con pubarquia precoz atípica (adrenarquia exagerada o HSC no clásica) va a estar signada por hirsutismo, trastornos menstruales, disfunción ovulatoria, etc. De los casos con pubarquia atípica aquellas con adrenarquia exagerada y antecedentes de BPAN, pueden presentar una pubertad rápidamente progresiva (alteración del TEMPO) y adelantada (aparición del botón mamario entre 9 y 10 años), esto puede comprometer aún más la talla final. El tratamiento con análogos de LHRH no siempre es

efectivo en cuanto al incremento de la talla final, por lo que no se aconseja su uso sistemático, la detección y corrección precoz del hiperinsulinismo podría ser una vía terapéutica para mejorar la talla final de estas pacientes⁴³.

Vigilancia de las alteraciones endocrino metabólicas **En las prepuberales** se debe monitorizar la insulinemia, glicemia y perfil lipídico⁵⁰. La glicemia e insulina de ayunas nos permiten evaluar la relación glicemia/insulina de ayunas (Valor Normal >7) y el HOMA-IR (Valor Normal <3.16) y así documentar criterios bioquímicos de resistencia a la insulina⁵¹⁻⁵³. La tolerancia oral glucosada se practicará cuando la relación glicemia/insulina basal este alterada o cuando exista sobrepeso/obesidad y/o signos clínicos de resistencia a la insulina o condiciones asociadas: hipertensión arterial, dislipidemia, acantosis y/o antecedentes en familiares de primero y segundo grado de DM2, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular temprana (<55 años). La tolerancia glucosada oral nos permitirá establecer si existen alteraciones en la glicemia y/o insulinemia. En niños y adolescentes los puntos de corte para la resistencia a la insulina son: basal $\geq 15 \mu\text{UI/ml}$, pico poscarga $\geq 150 \mu\text{UI/ml}$ y/o valor a las dos horas $\geq 75 \mu\text{UI/ml}$ ³⁵. La utilización de la relación triglicéridos/HDL-colesterol (Valor Normal <3,5) permitirá no solo predecir riesgo cardiovascular sino que es considerada un marcador bioquímico de resistencia a la insulina⁵⁴⁻⁵⁶.

En las puberales y post-puberales además de la vigilancia de la aparición de los diferentes componentes del Síndrome Metabólico²², se debe monitorizar la aparición de hiperandrogenismo ovárico funcional ya que una de cada dos niñas con pubarquia precoz desarrollará en la pubertad este cuadro, el cual es más frecuente cuando ha habido una adrenaquia exagerada^{25,40}. El hiperandrogenismo ovárico funcional se manifiesta en la pubertad temprana y se hará más evidente a medida que avanza la pubertad. Igualmente la función adrenal deberá ser re-evaluada en la post-pubertad⁵⁷.

En la post-pubertad se deben practicar, en primer lugar el test de estimulación con leuprolide (500 microgramos VSC), siempre entre el tercer y octavo día del ciclo menstrual o a los dos meses de amenorrea. Se medirá 17OH progesterona a las 24 horas, si la respuesta es mayor de 160ng/dl o 4,75 nmol/l sugiere un hiperandrogenismo adrenal funcional con o sin ovarios poliquísticos⁵⁸.

Si al practicar el test de estimulación con ACTH la respuesta es normal, el caso califica para hiperandrogenismo ovárico funcional. Si hay respuesta exagerada en ambas pruebas se

diagnostica hiperandrogenismo mixto. Si no hay respuesta al test con leuprolide pero sí al test con ACTH se hace el diagnóstico de hiperandrogenismo adrenal funcional⁵⁹. El test de supresión con dexametasona ayuda a confirmar el origen de los derivados androgénicos y a descartar tumor suprarrenal (dexametasona 0,5mg v.o. c/6 - 8h por 5 días). Se medirá 17OH progesterona, testosterona, DHEA y Cortisol, si hay supresión con cortisol $<1 \mu\text{dl}$ se confirma el origen suprarrenal, en caso de tumores suprarrenales no habrá supresión o será muy escasa⁴⁵.

TRATAMIENTO

Se instalará tratamiento solo si hay sintomatología. Prepuberes: aceleración de la maduración ósea y pobre predicción de talla. Puberes y postpuberes: hirsutismo, acné severo, irregularidades menstruales, (masas testiculares producidas por el crecimiento de restos adrenales testiculares tras estímulo por la ACTH) e infertilidad.

Hidrocortisona: 5-10mg/m²/24h HSC No clásica.

15-20mg/m²/24h HSC clásica.

5mg/m²/24h Hiperandrogenismo adrenal funcional
En el HAF (adrenaquia exagerada), se instala tratamiento para prevenir pubertad adelantada y evitar la aparición de PCOS durante la pubertad^{36,53,60}.

Se indica la hidrocortisona hasta completar el crecimiento lineal y luego se cambia a prednisona o dexametasona. En las adolescentes con HAF se instala este tratamiento por 1-2 años. En la HSC no clásica se puede usar este tratamiento, o se tiene la alternativa de utilizar antiandrógenos. Generalmente los individuos con errores leves de la esteroidogenesis (HSC No clásica) tienen adecuado cortisol por lo que no siempre van a necesitar tratamiento esteroideo. Los riesgos del tratamiento con glucocorticoides deben ser sopesados contra los beneficios e instaurar el tratamiento de forma individual⁴⁵. Dentro de los antiandrógenos, se utiliza el acetato de ciproterona a una dosis de 50mg/d, que corrige los síntomas del hiperandrogenismo y frena la secreción adrenal⁴⁷. En el año 2004 Ibáñez y cols⁶¹, reportaron el uso de metformina en niñas con alto riesgo de PCOS por presentar BPAN y pubarquia precoz, confirmando que los beneficios del tratamiento se revierten al discontinuar el uso de la metformina, sugiriendo su uso continuo. En las niñas pre-puberales utilizaron una dosis de 425mg/día una vez al día en la hora de la cena durante seis meses. En este estudio⁶¹, los parámetros bioquímicos y la composición corporal mejoraron bajo tratamiento, lo cual pone en evidencia la eficacia y seguridad del medicamento.

CONCLUSIONES

En todo paciente con pubarquia precoz en primer lugar hay investigar la etiología para así identificar si existe una patología subyacente. Una vez establecida la causa, se indicará tratamiento según la misma y según el momento de presentación del hiperandrogenismo. En la prepubertad, cuando la causa es una adrenarquia exagerada o un bloqueo enzimático de expresión tardía el tratamiento será necesario cuando pueda haber afectación de la maduración ósea y por ende de la talla definitiva. la hidrocortisona es el tratamiento de elección. En las pacientes postmenárquicas podemos utilizar la dexametasona o los antiandrógenos

Las pacientes deberán ser seguidas a largo plazo, al menos hasta tres años después de finalizada la pubertad para detectar las anomalías endocrinas y metabólicas asociadas, entre ellas la disfunción ovárica y/o adrenal, dislipidemia, hiperinsulinemia, PCOS, síndrome metabólico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wilkins L Abnormalities and variations of sexual development during childhood and adolescence. In: *Advances Pediatrics*. Interscience, New York. 1948; 3: 159.
2. Ibáñez L, Di Martino J, Potau N, Saenger P. Premature Adrenarche – Normal Variant or Forerunner of Adult disease? *Endocrine Reviews*. 2000; 21: 671-696.
3. Reiter E, Saenger P. Premature Adrenarche. *The Endocrinologist* 1997; 7:85-88.
4. Silverman SH, Migeon CJ, Rosenberg E, Wilkins L. Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development:: “premature pubarche” a constitutional variation of adolescence. *Pediatrics* 1952; 10:426-432.
5. Eyzaguirre F, García. Pubarguía Precoz: ¿Condición Normal o patológica?. *Rev Chil Pediatr* 2004;75: 379-382.
6. Pang S. Precocious thelarche and premature adrenarche. *Pediatr Ann* 1981;10:340-345.
7. Blondel RD, Foster MB, Dave KC. Disorders of Puberty. *Am Fam Physician* 1999; 60:45-49.
8. Sklar CA, Kaplan SL, Grumbach MM. Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche:studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonatropin deficiency and constitutionally delayed growth and development. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;55:548-556.
9. Rosenfield R. Normal and Almost normal precocious variations in pubertal development, premature pubarche and premature telarche. *Horm Res* 1994;41(suppl 2):7-13.
10. Kelnar CJH, Brook CGD. A mixed longitudinal study of adrenal steroid excretion in childhood and a mechanism of adrenarche. *Clin Endocrinol* 1983;19:117-129.
11. Babaola AA, Ellis G. Serum DHEA-S in normal pediatric population. *Clin Biochem* 1985;18:184-189.
12. Riddick LM, Garibaldi LR, Wang ME, Senne AR, Klimah PE, Clark AT, Levine LS, Oberfield SE, Pang S. 3 beta -Androstenediol glucuronide in premature and normal pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:46-50.
13. Holawnia O, Owen EJ, Conway GS, Round J, Honour JW. Studies to confirm the source of 11hydroxyandrostenedione. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;41:875-880.
14. Korth-Schutz S, Levine LS, New MI. Serum Androgens in normal pubertal children with precocious adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;55:548-556.
15. Rosenfield RL, Lucky AW. Acne, hirsutism, and alopecia in adolescent girls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:607-537.
16. Pang S. Premature adrenarche. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1984;13:173-184.
17. Parker LN. Adrenarche. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:71-83.
18. Saenger P, Reiter EO. Premature Adrenarche: A Normal Variant of Puberty?. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:236-238.
19. Ibáñez L, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F. Aparición de los signos puberales en la niña. *Endocrinología del Niño y del Adolescente*, Ed Mediterraneo, Segunda edición, 2002;160-71.
20. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, Mc Vie R, Lee PA. Premature Pubarche: etiological herogeneity?. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:239-247.
21. Ibáñez L, Verdis R, Potau N, Zampolli M, Ghizzoni L, Albizu MA, Carrascosa A, Bernasconi S, Vicens-Calvet E. Natural History of premature pubarche: an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:254-257.
22. Ten S, Mac Laren N. Insulin Resistance Syndrome in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2523-2539.
23. Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls†: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3558-3662.
24. Potau N, Ibáñez L, Sanchez-Ufarte C, Rique S, de Zegher F. Pronounced adrenarche and precocious pubarche in boys. *Hormone Res* 1999;51:238-241.
25. Ibáñez L, Potau N, Verdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinyé M, Carrascosa a, Vicens-Calvet E. Postpuberal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1599-1603.

26. Kirchengast S, Huber H. Body Composition Characteristics and Body Fat Distribution in Lean Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1255-1260.
27. Ibáñez L, Ong K, de Zegher F, Marcos MV, del Rio L, Dunger DB. Fat distribution in non obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity and androgenaemia from puberty to post-menarche. *Clin Endocrinol* 2003;58:372-379.
28. Di Martino J, Saenger P. Premature adrenarche and insulin resistance. Abstracts from the 5th workshop on Clinical Paediatric Endocrinology. Dresden. Germany 2001 (2-3).
29. ACE Position Statment on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:345-352.
30. Soto N, Mericq G. Restricción del crecimiento fetal e insulinoresistencia. Nuevos hallazgos y revisión de la literatura. *Rev Med Chile* 2005;133:97-104.
31. Rosenfield R, Qin Ke-Nam. Premature adrenarche. *Up to Date* 10-1, 2002;1-4.
32. Ghizzoni L, Petrucci L, Voltero A. Premature pubarche. *Acta Biomed, Ateneo Parmense* 2000;71:79-82.
33. Charcakuk ML, Trivin C, Brauner R. Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenaeche. *Eur J Pediatr* 2004;163:89-93.
34. Burke JP, Hale DE, Hazuda HPA. Quantitative scale for acanthosis nigricans. *Diab Care* 1999;22:1655-1658.
35. Lashansky G, Saenger P, Fishman K, Gautier T, Mayes D, Berg G, DiMartino-Nardi J, Reiter E. Normative data for adrenal steroidogenesis in a healthy pediatric population: age and sex-related changes after ACTH stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:740-748.
36. Concensus statment on 21 OH Deficiency from Lawson-Wilkins. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4048-4053.
37. Oberfield SE, Amer T, Tyson D, Soranno D, David R, Lee E, Levine LS. Altered sensitivity to low dose dexametasone in a subset of patients with premature adrenarche. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1994;79:1002-1004.
38. Azziz R, Dewally D, Overbach D. Non classic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:810-815.
39. Banerjee S, Raghavan S, Wasserman E, Linder B, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Hormonal findings in African American and Caribbean Hispanic girls with premature pubarche: implications for Polycystic Ovarian Syndrome. *Pediatrics* 1988;102:36-41.
40. Sakkal-Alkaddour H, Zhang L, Yang X, Chang YT, Kappy M, Slover RS, Jorgensen V, Pang S. Studies of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase genes in infants and children manifesting premature pubarche and increased adrenocorticotropin-stimulated 5 delta-steroid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3961-3965.
41. Frindick JP. 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Medicine Instant. Access to the Minds of Medecine*. April 2003.
42. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weigth gain and obesity. *Arch Dis Childhood* 2005;90:258-265.
43. Silfen ME, Mambo AM, Ferin M, Mac Mahon DJ, Levine L, Oberfield S. Elevated free IGF-I levels in pre-pubertal hispanic girls with premature adrenarche: relationship with hyperandrogenism and insulin sensitivity. *J Cin Endocrinol Metab* 2002;87:1398-403.
44. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Virdis R, Gussinyé M, Carrascosa A, Saenger P, Vicens-Calvet E. Use of Leuprolide Acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:30-35.
45. Rodríguez-Hierro F, Ibáñez L. Hiperandrogenismo: diagnóstico. *An Esp Pediatr* 2002;65:28-33.
46. New M, Lorensen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, Dupont B, Stoner E, Levy DJ, Pang S, Levine LS. Genotyping steroid 21-hydroxilase deficiency: hormonal referente data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:320-325.
47. Pombo M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica. Tercera Edición.* Mc Graw-Hill Interamericana. 2002.
48. Azziz R, Bradley Jr, Potter HD. Beta-Hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in hyperandrogenism. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:889-995.
49. Ibáñez L, Potau N, de Zegher F. Precocious pubarche, dislipidaemia, and low IGF-binding protein-I in girls: relation to the reduced prenatal growth. *Pediatr Res* 1999;46:320-322.
50. Barcenilla AC, Sainz de la Maza VT, Ibáñez L, Rodríguez-Hierro F. Influencia del peso al nacer sobre el inicio y progresión de la pubertad. en la pubarquia precoz. *An Pediatr (Bar)* 2004;60:436-9.
51. Vugui P, Saenger P, DiMartino J. Fasting glucose insulin ratio: a useful measure of insulin resistance in girls with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4618-4621.
52. Keskin M, Kurtoglu S, Kendircim M. Homeostasis Model Assessments is more reliable than the fasting glucode/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:500-503.
53. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, De Fronzo R, Bogardus C, Stern M. Identifications of individuals with insulin resistance using routine. Clinical measurements. *Diabetes* 2005;54:333-339.
54. MacLaughlin T, Reaven G, Abbasi T, Lamendola C,

- Saad M, Waters D, Simon K, Krauss RM. Is there a simple way to identify insulin-resistant Individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005;96:399-404.
55. Reaven G. Metabolic syndrome pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:286-288.
56. Sadovsky R. Metabolic markers predict insulin resistance. *Am Family Physician* 2004;43:5-8.
57. Lucky AW, Rosenfield RL, McGuire J, Rudy S, Helke J. Adrenal androgen hyper responsiveness and adrenocorticotropin in women with acne and/or hirsutism: adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:840-848.
58. Ibáñez L, Potau N, Chacon P, Pascual C, Carrascosa A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia*.1998;41:1057-1063.
59. Ibáñez L, Potau N., Zampolli M, Prat N, Gussinyé M, Saenger P, Vicens-Calvet E, Carrascosa A. Source localization of androgen excess in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1778-1784.
60. Rodríguez-Rigau LJ. Treatment of hyperandrogenism in the female adolescent. *Endocrinologia* 1993;40:167-169.
61. Ibáñez L, Valls C, Marcos MV, Ong K, Dunger D, de Zegher. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4331-4337.

CAMBIOS HEMODINAMICOS PRECOSES EN PACIENTES CON RESISTENCIA INSULÍNICA

Johanna colmenares¹, Roald Gómez-Pérez¹, Rodolfo Odreman², Lenin Valeri¹, Vanesa Villarroel³, Tulio Nuñez², Gabriela Arata-Bellabarba³.

¹Unidad de Endocrinología, ²Instituto de Cardiología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. ³Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción, Dpto. de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida- Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Determinar cambios hemodinámicos, estructurales y funcionales de pacientes con resistencia insulínica y sin síndrome metabólico.

Métodos: Se seleccionaron diez pacientes de ambos sexos con diagnóstico de resistencia insulínica. Diez pacientes sanos ajustados por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) constituyeron el grupo control. El IMC y la presión arterial fueron registrados. Los pacientes fueron sometidos a una prueba de tolerancia oral a la glucosa. El índice de HOMA_{IR} fue utilizado para el cálculo de la resistencia insulínica (HOMA_{IR}: valor \geq 2,5). La concentración de norepinefrina plasmática (NE) se cuantificó por HPLC. Los parámetros hemodinámicos, estructurales y funcionales del corazón fueron evaluados mediante el ecocardiograma bidimensional, eco doppler pulsado y doppler pulsado tisular.

Resultados: La glucemia, la insulina basal y post-carga y el HOMA_{IR} fueron significativamente más altos en el grupo de pacientes. El índice cardiaco resultó significativamente más bajo en el grupo de pacientes. La concentración de NE se correlacionó en forma positiva y estadísticamente significativa con las concentraciones de insulina basal y post-carga. La presión arterial diastólica se correlacionó en forma negativa y estadísticamente significativa con la insulina post-carga solo en el grupo control. El volumen diastólico final del ventrículo izquierdo se correlacionó en forma positiva y estadísticamente significativa con la insulina y el HOMA_{IR} en el grupo de pacientes pero no en el grupo control.

Conclusiones: Los niveles de insulina plasmática podrían desempeñar un papel muy importante en la modulación de los niveles plasmáticos de NE en pacientes con resistencia insulínica. La sobreactivación del sistema nervioso simpático podría condicionar anomalías en el volumen sistólico final y el índice cardiaco, los cuales constituirían los cambios hemodinámicos adaptativos precoces en pacientes con resistencia insulínica sin síndrome metabólico.

Palabras clave: Cambios hemodinámicos, resistencia insulínica.

ABSTRAC

Objective: To determine the haemodynamic, structural and functional changes in insulin-resistant subjects

Methods: Ten insulin-resistant subjects were studied. Asymptomatic subjects were studied as a control group. Blood pressure and body mass index were registered. Standard oral glucose tolerance test was performed. Plasma glucose and insulin were measured at baseline and 2 hours post glucose load. Insulin resistance index HOMA_{IR} was calculated. Insulin resistance was considered if HOMA_{IR} value was \geq 2.5. Plasma norepinephrine (NE) was measured by HPLC. In order to examine the mass and cardiac function, bi-dimensional echocardiogram and imaging doppler tissue were performed.

Results: Plasma glucose, insulin and HOMA_{IR} were significantly higher in insulin-resistant subjects. There was no significant difference in plasma NE concentration between groups. The cardiac index was the only haemodynamic variable found to be significantly lower in insulin resistant subjects. A significant positive correlation between NE with fasting and post load insulin concentration was observed. In control group, a significant negative correlation between diastolic blood pressure and post load insulin concentration was observed. The left ventricle systolic end-volume was positively and significantly correlated with insulin and HOMA_{IR} in insulin-resistant subjects, but not in controls.

Conclusions: Insulin levels may play role in modulating plasma NE levels, particularly in insulin-resistant subjects. The increased sympathetic activity in these subjects might lead to an abnormality in the left ventricle systolic end-volume and cardiac index, which might be the earlier adaptative haemodynamic changes due to cardiac post-load.

Key words: Haemodynamic changes, insulin-resistance.

Artículo recibido en: Enero 2006. Aceptado para publicación en: Marzo 2006.

Dirigir correspondencia a: Dr. Roald Gomez. roaldg p@intercable.net.ve

INTRODUCCION

La incidencia mundial de diabetes mellitus ha alcanzado proporciones epidémicas y es una de las principales causas de morbi-mortalidad en los países desarrollados. La enfermedad cardiovascular acelerada es frecuente en los pacientes diabéticos, observándose una alta incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva¹⁻⁵. Esto es producto de la estrecha relación entre diabetes y enfermedad arteriosclerótica, en asociación con otros factores de riesgos cardiovasculares como: la hipertensión arterial, las dislipidemias y el tabaquismo⁶. Independientemente de los factores de riesgo cardiovascular, la diabetes condiciona una disfunción cardíaca primaria y una alteración de la remodelación cardíaca, denominada miocardiopatía diabética, que parece contribuir al síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva⁷.

La cardiomiopatía diabética se caracteriza por el desarrollo de hipertrofia del cardiomiocito y fibrosis intersticial, acompañada de apoptosis o muerte celular programada. Hemodinámicamente, la miocardiopatía diabética resulta en un estado restrictivo severo que se expresa por una relajación cardíaca alterada que progresa a una franca falla de contractilidad miocárdica⁸. Hecho observado en estudios ecocardiográficos donde se ha detectado hipertrofia ventricular izquierda (HVI), con leve reducción de la función ventricular sistólica⁹. En estudios experimentales se ha demostrado que los trastornos metabólicos asociados a la diabetes mellitus, como el estado de resistencia insulínica, la hiperglucemia y la alteración del transporte de los lípidos, alteran directamente la estructura y función cardíaca y favorecen el desarrollo de la miocardiopatía diabética¹⁰⁻¹². La disfunción del cardiomiocito, se caracteriza por una disminución en la utilización de glucosa como fuente de energía, debida a un estado de resistencia insulínica que asociado a un aumento de la concentración de ácidos grasos libres, lleva a un estado de lipotoxicidad, el cual conduce a la remodelación miocárdica. En cortes histológicos de animales y humanos diabéticos, se han reportado modificaciones de la arquitectura del cardiomiocito caracterizadas por hipertrofia celular, incremento de la cantidad del colágeno de la matriz con aumento de los triglicéridos y de los lípidos de membrana¹³⁻¹⁶. Estos cambios están a su vez asociados a alteraciones en el metabolismo del calcio, con daño de las proteínas contráctiles así como a la inducción de la producción de especies reactivas de radicales libres, que finalmente conllevan a la apoptosis celular y depresión de la función mecánica del corazón del paciente diabético¹⁷.

Como consecuencia de la depresión miocárdica y la

hipoperfusión sistémica en pacientes diabéticos, existe una activación del sistema neurohormonal, renina-angiotensina- aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático (SNS), los cuales en conjunto con la estimulación de otros sistemas autocrinos y paracrinos del músculo cardíaco, condicionan cambios compensadores en el tamaño y la forma de las cámaras cardíacas¹⁸. La insulina a niveles fisiológicos modula la actividad simpática. En estados que cursan con hiperinsulinismo o resistencia insulínica se observa una sobre expresión de la actividad simpática neural y de catecolaminas, que se traduce en cambios de la actividad cardíaca¹⁹. A nivel celular, la activación del SRAA y SNS conllevan a un defecto en la señal del receptor β adrenérgico, con la expresión de la carnitina palmitoil transferasa 1 (CPT-1), así como la reexpresión del programa de genes fetales y del péptido natriurético auricular a nivel del músculo cardíaco del ventrículo, en una alteración de la proporción de las isoformas α (ligera) y β (lenta) de la cadena pesada de la miosina con predominio de esta última, y un incremento de la expresión de la actina en el corazón, sumado a un *downregulation* de la ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (SERCA 2) cambios característicos de la disfunción ventricular sistólica y diastólica, como mecanismo compensatorio para disminuir el consumo miocárdico de energía²⁰⁻²⁶.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la diabetes es un factor de riesgo independiente para la hipertrofia cardíaca, la disfunción contráctil y la falla cardíaca^{9,11,27}.

El Strong Heart Study²⁷ demostró que la diabetes y la intolerancia a los carbohidratos, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular, se asocian con una masa ventricular izquierda incrementada y una disminución de la función tanto diastólica como sistólica. Por otro lado, el Framingham Heart Study encontró una asociación entre el tamaño de la aurícula izquierda, como efecto de disfunción diastólica, en pacientes con intolerancia a los carbohidratos y resistencia insulínica. Este efecto fue observado con una mayor frecuencia en mujeres que en hombres²⁸.

Conociendo los efectos que sobre el músculo cardíaco media el tono simpático aumentado y la relación de este último con los estados de resistencia insulínica se propone estudiar los cambios estructurales y funcionales del corazón determinados por la ecocardiografía, en pacientes con resistencia insulínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: es un estudio simple ciego, transversal.

Muestra: El grupo de estudio fueron 10 pacientes, seleccionados de la consulta de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), con diagnóstico de resistencia insulínica y con un índice $HOMA_{IR}$ mayor de 2.5. La edad promedio fue de 28.10 años con un rango de 20 a 40 años, nueve del sexo femenino y uno del sexo masculino. Criterio de exclusión: intolerancia a los carbohidratos y/o diabetes mellitus, medicamentos que alteran el estado metabólico y/o el sistema cardiovascular, obesos, fumadores de más de 10 cigarrillos diarios, actividad física extrema, enfermedad cardíaca, insuficiencia renal. El grupo control se conformó con 10 sujetos clínicamente sanos, ajustados por edad, sexo e índice de masa corporal, al grupo de estudio, con valores del índice de $HOMA_{IR}$ menor de 2.5. Todos los sujetos dieron su consentimiento para participar en el estudio de manera verbal y por escrito.

Protocolo clínico: los sujetos seleccionados fueron citados al servicio de Endocrinología del IAHULA; se registró la edad, el sexo, los antecedentes familiares de diabetes y de HTA en primer grado de consanguinidad; se realizó una evaluación clínica, se registraron las medidas antropométricas: peso, talla, la circunferencia de cintura (CC) y se calculó, por el método de Quetelet [peso (kg) / talla² (m²)] el índice de masa corporal (IMC); después de 10 min de reposo en posición supina, se registró la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y la frecuencia cardíaca (FC), y se obtuvo una muestra de sangre para la cuantificación de norepinefrina. Se calculó la presión arterial media (PAM) utilizando la siguiente ecuación: $(PAS+2PAD)/3$.

Después de una dieta rica en carbohidratos (150 gr. diarios) por tres días, el cuarto día en ayunas de 8 horas, se tomó una muestra de sangre para la determinación de glucemia e insulina y norepinefrina. Luego de recibir una carga oral de glucosa de 75 gr, se tomó una segunda muestra de sangre (2 horas) para determinar glucemia e insulina postcarga. A todos los sujetos se les realizó un ecocardiograma con monitoreo electrocardiográfico para la evaluación de la masa y la función cardíaca.

Determinaciones de laboratorio: la glucemia se cuantificó por el método enzimático-espectrofotométrico (Laboratorios Biosystems, glucosa oxidasa-peroxidasa), valores normales 70 – 110 mg/dL; la insulina por radioinmunoanálisis con un kit comercial (ICN Pharmaceuticals, Inc CA, U.S.A), rango normal de 4,3 a 19,9 μ UI/mL. La resistencia insulínica fue calculada por el índice Homeostasis

Model Assesment ($HOMA_{IR}$) utilizando la ecuación de Matthews²⁹: $(\text{glucemia-mmol/L} \times \text{insulina-mU/L}) / 22,5$. Valor normal menor de 2,5. La norepinefrina se cuantificó por cromatografía líquida de alta presión con detección electroquímica (HPLC). **Evaluación ecocardiográfica:** la evaluación cardiovascular se realizó en el Instituto de Cardiología del IAHULA, utilizando un ecocardiógrafo Hewlett Packard SONOS 2000. Con el paciente en decúbito lateral izquierdo se llevó a cabo dicha exploración tanto modo M (un solo plano) como bidimensional (MM-2D), además estudio Doppler de flujos mitral y tisular. Los parámetros evaluados fueron: el índice de masa cardíaca del ventrículo izquierdo (IMVI), determinado por los diámetros diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo (DDVI y DSVI), el espesor del septum interventricular y el espesor de la pared posterior (PP); la función sistólica ventricular determinada por el acortamiento fraccional y la fracción de eyección sistólica para lo cual se determinaron los volúmenes diastólico y sistólico final (VDF y VSF). El IMVI fue calculado utilizando la fórmula de Deveroux y Reichek³⁰ y para la determinación de los diámetros y volúmenes del ventrículo izquierdo, se utilizaron los lineamientos recomendados por la Sociedad Americana de Ecocardiografía³¹. Además se realizó el cálculo de las variables hemodinámicas como el volumen latido (VDF-VSF), el índice cardíaco (gasto cardíaco / superficie corporal), RMP ($PAM \times 80 / \text{gasto cardíaco}$); y se determinó el diámetro diastólico del ventrículo derecho, diámetro AP de la raíz aórtica y el diámetro AP de la aurícula izquierda con su volumen el cual constituye un parámetro fidedigno de agrandamiento auricular izquierdo.

Se realizó exploración con Doppler pulsado, la cual es una técnica que permite evaluar el flujo sanguíneo en un punto específico dentro del corazón; se hizo la evaluación del flujo mitral mediante la determinación de la velocidad de las ondas E y A del llenado transmitral, el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) y el tiempo de desaceleración de la onda E, que permitieron evaluar la función diastólica de ambos ventrículos. El doppler tisular consta de 3 ondas: ondas Ea, que refleja la relajación precoz, onda Aa, que refleja la relajación tardía y la Sa, que refleja el movimiento apical del anillo mitral durante la sístole; además se estudio la relación E/Ea la cual permite evaluar la presión de llenado ventricular diastólico.

Análisis estadístico: la diferencia entre los promedios de las variables continuas de pacientes versus controles se determinó mediante la aplicación del Mann Whitney test. Para determinar las posibles

asociaciones entre las variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró como significancia estadística una p menor de 0,05.

RESULTADOS

En la Tabla I se presentan los datos antropométricos y metabólicos obtenidos en ambos grupos. El grupo control, conformado por sujetos clínicamente sanos, esta ajustado por edad, sexo e índice de masa corporal, al grupo de estudio. No se observaron diferencias significativas entre los valores de frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica, diastólica, y media. La concentración promedio de norepinefrina fue mayor en el grupo de estudio que en el grupo control ($280,20 \pm 252,48$ vs $117,70 \pm 89,47$), sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El promedio de las glucemias basal y 2 horas post-carga están dentro del rango normal en ambos grupos, sin embargo, cuando se comparan entre si, el promedio obtenido en el grupo de estudio fue estadísticamente mas alto ($p < 0.05$). El promedio de los valores de insulina basal y 2 horas post-carga fueron significativamente mas altos en el grupo de estudio comparado con el grupo control ($p < 0.05$) y el índice $HOMA_{IR}$ fue estadísticamente mayor en el grupo de estudio ($p < 0,0001$). Estos parámetros confirman la condición de resistencia a la insulina, característica del grupo de estudio.

Tabla I. Variables antropométricas, clínicas y metabólicas en el grupo control y grupo de estudio. Promedio \pm desviación estándar ($X \pm DE$).

	Grupo Control	Grupo de Estudio
Edad (años)	29,60 \pm 4,84	28,10 \pm 4,43
Peso (Kg.)	61,94 \pm 10,88	63,61 \pm 10,24
Talla (cm)	159,30 \pm 0,008	160,00 \pm 0,008
IMC (Kg/m ²)	24,29 \pm 2,41	24,81 \pm 2,82
Sup. Corporal (m ²)	1,59 \pm 0,11	1,58 \pm 0,16
PAS (mmHg)	108,00 \pm 7,89	110,00 \pm 9,43
PAD (mmHg)	68,00 \pm 6,32	69,00 \pm 5,68
PAM (mmHg)	81,33 \pm 3,71	82,66 \pm 5,83
Pulso (latidos/min)	78,30 \pm 5,29	77,10 \pm 8,61
Norepinefrina	117,70 \pm 89,47	280,20 \pm 252,48
Glucemia basal (mg/dl)	73,60 \pm 6,93	81,60 \pm 9,45*
Glucemia P-C (mg/dl)	79,30 \pm 16,70	99,10 \pm 11,63*
Insulina Ayunas (UI/ml)	7,84 \pm 2,12	25,48 \pm 10,45**
Insulina P-C (UI/ml)	23,09 \pm 8,14	110,27 \pm 52,39**
$HOMA_{IR}$	1,41 \pm 0,39	5,16 \pm 2,38**

* $P < 0.05$ ** $P < 0,0001$

El promedio del índice cardiaco fue significativamente menor ($p < 0,05$) en el grupo con resistencia a la insulina; la cifra promedio del gasto cardiaco

estuvo por debajo del limite inferior de la normalidad pero no fue estadísticamente diferente al compararla con el grupo control. La resistencia vascular periférica se encontró por encima del límite superior de la normalidad, pero la diferencia con respecto al grupo control no fue significativa. El resto de las variables ecografiográficas medidas fue similar en ambos grupos (Tabla II).

Tabla II. Parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos en el grupo con resistencia insulínica y en el grupo control.

	Grupo Control	Grupo de Estudio
IMVI(g/m ²)	58,80 \pm 16,02	58,60 \pm 13,58
DDVI (mm)	42,00 \pm 4,19	41,60 \pm 4,20
DSVI (mm)	25,90 \pm 3,67	27,00 \pm 3,59
Septum Interventric. (mm)	7,90 \pm 1,29	8,10 \pm 1,20
Espesor Pared		
Posterior (mm)	7,20 \pm 0,78	7,30 \pm 0,95
Fracción Eyección (%)	63,80 \pm 4,54	62,10 \pm 4,31
Volúmen Diastólico		
Final (cc)	63,30 \pm 7,07	62,20 \pm 6,88
Volúmen Sistólico		
Final (cc)	22,80 \pm 4,61	23,20 \pm 2,30
Volumen Latido (ml)	40,50 \pm 4,74	39,00 \pm 6,27
Gasto Cardiaco (l/min)	317,30 \pm 0,40	3,01 \pm 0,62
Índice Cardiaco (l/min/m ²)	1,98 \pm 1,84	1,78 \pm 2,61*
Aorta	26,40 \pm 1,58	25,60 \pm 1,96
AI	28,40 \pm 1,35	30,20 \pm 3,01
VD	21,70 \pm 1,64	20,40 \pm 1,58
RVP	2,08 \pm 0,24	2,28 \pm 0,24

Promedio \pm desviación estándar ($X \pm DE$). IMVI: índice masa ventrículo izquierdo; DDVI: diámetro diastólico ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico ventrículo izquierdo; Aorta: Diámetro AP de la raíz aórtica; AI: Diámetro AP de la aurícula izquierda; VD: diámetro diastólico del ventrículo derecho; RVP: resistencia vascular periférica. * $p < 0,05$

En la Tabla III se muestran los parámetros obtenidos por eco doppler y doppler pulsado tisular en pacientes con resistencia insulínica y controles. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre dichas variables.

Tomando los 2 grupos juntos, se observó una asociación positiva entre la norepinefrina con la insulina basal: $r = 0.511$; $p < 0.05$ y con la insulina dos horas postcarga $r = 0.698$, $p < 0,001$. En el grupo con resistencia insulínica el volumen sistólico final del ventrículo izquierdo (VSF) se correlacionó positivamente con la insulina basal: $r = 0,724$, $p < 0,001$ y con el $HOMA_{IR}$, $r = 0,664$, $p < 0,005$. En el grupo control la presión arterial diastólica y la presión arterial media tuvieron una correlación negativa con la insulina dos horas post-carga $r = - 0.651$ y $r = - 0.642$ con un valor de $p < 0.005$ respectivamente

Tabla III. Parámetros del eco-doppler pulsado y del doppler pulsado tisular en el grupo con resistencia insulínica y en el grupo control.

	Grupo Control	Grupo de Estudio
Onda E mitral (cm/seg)	75,60±11,21	80,40±11,44
Onda A mitral (cm/seg)	41,60±8,30	45,50±9,55
Onda E/A mitral (cm/seg)	1,83±0,42	1,82±0,48
TDOE (mseg)	134,50±15,71	131,50±8,83
TRIV (mseg)	77,00±7,15	75,00±7,07
Ea septal (cm/seg)	15,88±0,82	15,14±1,71
Aa septal (cm/seg)	8,44±1,13	8,17±1,16
Sa septal (cm/seg)	8,83±1,05	8,58±0,57
E/Ea	4,80±0,75	5,33±0,94

Promedio ± desviación estándar (X ±DE).TDOE: tiempo de desaceleración onda e; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica; Ea: onda precoz Aa: onda tardía Sa: onda sistólica, E/Ea: Llenado ventricular diastólico

DISCUSIÓN

Es bien conocido que la diabetes mellitus es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva, por su asociación con cambios en la estructura y función del ventrículo izquierdo^{27,31}. Algunos autores^{28,32,33} han relacionado los cambios morfofuncionales del corazón con estados precoces de alteración en el metabolismo de los carbohidratos específicamente en pacientes con diferentes grados de intolerancia oral a la glucosa y resistencia insulínica, sin embargo, no hay reportes acerca de la relación entre resistencia insulínica como entidad única e independiente de otros factores de riesgo cardiovascular y cambios en los parámetros hemodinámicos, estructurales y funcionales del corazón, en pacientes sin intolerancia oral a la glucosa y/o diabetes. Es por ello que los resultados de este estudio son los primeros que muestran anomalías en el volumen sistólico final y el índice cardíaco, en pacientes con resistencia insulínica.

En nuestro estudio la norepinefrina se correlacionó positivamente con la insulina basal y postcarga en la totalidad de los sujetos. Esto reafirma la asociación entre resistencia insulina, hiperinsulinismo y activación del sistema nervioso simpático. Dado que la sobre estimulación del sistema nervioso simpático lleva a un aumento en el número de los receptores ≤ a nivel miocárdico, produciendo hipertrofia del miocito y apoptosis del mismo con fibrosis intersticial y reducción de la función contráctil³⁴⁻³⁶, se puede sugerir que la exposición crónica a un tono simpático, moderadamente elevado, condicionaría a través del

tiempo a la aparición de los cambios hemodinámicos y/o morfofuncionales observados en el corazón de los pacientes con resistencia insulínica. En nuestro estudio las variables hemodinámicas y los parámetros ecocardiográficos que evalúan estructura y función del corazón resultaron ser similares cuando se compararon ambos grupos, sin embargo cuando los resultados obtenidos con las variables: gasto cardíaco, resistencia vascular periférica y el índice cardíaco, sugieren un incremento de la post-carga como alteración hemodinámica adaptativa en el corazón de pacientes con resistencia insulínica, los cuales podrían ser consecuencia de un tono adrenergico elevado.

Chinali y cols³⁷ demostraron que la presión arterial es el factor más fuertemente asociado con enfermedad cardíaca preclínica en forma independiente de los otros componentes del Síndrome Metabólico inclusive, en el grupo de pacientes con tensión arterial normal alta. En nuestros resultados obtuvimos una asociación negativa entre presión arterial diastólica, presión arterial media e insulina post-carga en el grupo de controles, pero no en el grupo de pacientes con resistencia a la insulina, esto sugiere que la insulinosensibilidad llevaría a una disminución de la presión arterial diastólica y de la presión arterial media, y por ende a un aumento del gasto cardíaco y del índice cardíaco. Ferrannini y cols³⁸ reportaron una asociación entre disminución de la sensibilidad a la insulina y un incremento de la presión arterial diastólica lo cual podría contribuir a la génesis de la hipertensión arterial esencial en pacientes no diabéticos, no hipertensos. Varios mecanismos han sido planteados para tratar de explicar el mecanismo por el cual la resistencia insulínica conduce a un aumento de la presión arterial, entre ellos se plantea una inhibición de la vasodilatación mediada por la hormona y una regulación en alta del tono simpático y del tono antinatriuretico³⁹.

El eco doppler pulsado para evaluar la función diastólica del ventrículo izquierdo ha sido utilizado, en animales de experimentación y en pacientes diabéticos por ser unos de los estudios mas sensibles^{40,41}. Las alteraciones encontradas en pacientes diabéticos corresponden a un incremento de la velocidad de flujo tardío mitral, una disminución de la velocidad de flujo mitral temprano, una disminución del tiempo de relajación isovolumétrica y una disminución del tiempo de desaceleración de la onda E mitral^{42,8,43}. Los resultados de nuestro estudio contrastan con los ya mencionados, ya que a pesar que los valores de la onda E temprana y la onda A tardía del flujo

transmitral fueron discretamente mayores en el grupo de pacientes cuando se compararon con el grupo control, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Es bien conocido que los hallazgos ecocardiográficos más precoces vistos en el corazón de pacientes con intolerancia oral a la glucosa y/o diabetes son indistinguibles de la función normal por lo que han sido denominados patrón pseudonormal, estas alteraciones consisten en un flujo diastólico temprano (onda E) reducido por lo que hay un retardo de la relajación, no obstante, como la presión de la aurícula izquierda aumenta, la onda E retorna a lo normal produciendo el patrón pseudonormal⁴⁴; estas alteraciones no han sido identificadas con las técnicas de evaluación estándar lo cual constituye un significativo impedimento para determinar los cambios sutiles que la diabetes y otras entidades podrían producir en el corazón. Nuevas técnicas tales como la medición del anillo mitral por imagen con doppler tisular podría ayudar a identificar las alteraciones de la función diastólica denominadas patrón pseudonormal⁴⁵. Esta técnica fue utilizada en nuestro estudio sin embargo los parámetros evaluados no mostraron anomalías y no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos.

Cuando se correlacionaron las variables metabólicas con las variables ecocardiográficas en el grupo de pacientes estudiados, se encontró asociación estadísticamente significativa del volumen sistólico final del ventrículo izquierdo (VSF) con la insulina post-carga y HOMA_{IR}, esta correlación fue positiva; estos hallazgos permiten establecer la asociación entre resistencia insulínica e hiperinsulinismo como estados precoces de la alteración del metabolismo de los carbohidratos con los cambios hemodinámicos adaptativos en el corazón de pacientes con resistencia insulínica no hipertensos.

Es de hacer notar que una de las limitantes de nuestro estudio es el número de pacientes, sin embargo, seleccionar sujetos con resistencia insulínica, sin obesidad, hipertensión arterial, intolerancia oral a los carbohidratos, diabetes mellitus y/o dislipidemia, limitó la muestra, por lo que se hace necesario la realización de otros estudios para que evalúen los cambios precoces en los parámetros hemodinámicos, estructurales y funcionales del corazón de pacientes con resistencia insulínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kannel W, McGee D. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241:2035-2038.
2. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, Varricchio M, Rengo F. Congestive Heart Failure predicts the development of non insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione 3. Campania Group. *Diabetes Metab* 1997;23:213-218.
3. Aronow W, Ahn C. Incidence of heart failure in 2737 older persons white and without diabetes mellitus. *Chest* 1999;115:867-868.
4. Stratton I, Adler AI, Neil HA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular of type 2 diabetes (UKPDS 35) prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
5. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24:1614-1619.
6. Syvanne M, Taskinen M. Lipid and Lipoproteins as coronary risk factor in non-insulin dependent-diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350: S120-S123.
7. Rubler S, Duglash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30:595-602.
8. Schannwell C, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology* 2002;98:33-39.
9. Llercil A, Devereux RB, Roman MJ. Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function. The Strong Heart Study. *Am Heart J* 2001;141: 992-998.
10. Litwin SE, Raya TE, Gay RG, Bedotto JB, Bahl JJ, Anderson PG, Goldman S, Bressler R. Chronic inhibition of fatty acid oxidation new model of diastolic dysfunction. *Am J Physiology* 1990;258:H51-H56.
11. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adult. The Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1943-1949.
12. Campbell SE, Katwa LC. Angiotensin II stimulated expression of transforming growth factor- β 1 in cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:1947-1958.
13. Abel ED, Kaulbach HC, Tian R, Hopkins JC, Duffy J, Doetschman T, Minnemann T, Boers ME, Hadro E, Oberste-Berghaus C, Quist W, Lowell BB, Ingwall JS, Kahn BB. Cardiac hypertrophy with preserved contractile function after selective deletion of GLUT 4 from the heart. *J Clin Invest* 1999; 104:1703-1714.
14. Chiu HC, Kovacs A, Ford DA, Hsu FF, Garcia R, Herrero P, Saffitz JE, Schaffer JE. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy *J Clin Invest* 2001;107:813-822.

15. Taegtmeier H, Mc Nulty P. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulations* 2002;105:1727-1733.
16. Young M, Mc Nulty P. Adaptation and maladaptation of the heart in Diabetes Part II potentials mechanism. *Circulation* 2002;105:861-1870.
17. Bell DS. Heart Failure: The frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2433-2441.
18. Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: a new era in treatment of heart failure. *Circulation* 1996;94:2285-2296.
19. Festa A, D Agostino R, Hales C. Heart Rate in relation to insulin sensitivity and insulin secretion in non diabetic subjects. *Diabetes Care* 2000; 23:624-628.
20. Heyliger CE, Pierce GN, Singal PK, Beamish RE, Dhalla NS. Cardiac alpha and beta adrenergic receptors alterations in diabetic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 1982;77:610-618.
21. Dillmann W. Diabetes mellitus and hypothyroidism induce changes in myosin isoenzyme distribution in the rat heart. In the rat heart. Do alterations in the fuel flux mediate this change? *Adv Exp Med Biol* 1986;194:469-479.
22. Rupp H, Elimbam V, Dhalla NS: Modification of myosin of myosin isozymes and SR Ca (2+) pump ATPase of the diabetic rat heart by lipid-lowering interventions. *Mol Cell Biochem* 1994;132:69-80.
23. Lowes B, Gilbert E. Dynamic's changes in the expression of contractility-regulating genes in the failing human heart associated with improvement or deterioration in ventricular systolic function. *Circulation* 1998;I-361.
24. Panchal AR, Stanley WC, Kerner J, Sabbah HN. Beta receptor blockade decreases carnitine palmitoyl transferase 1 activity in dogs with heart failure. *J Card Fail* 1998;4:121-126.
25. Lowes B, Gilbert E. Beta blocker related improvement in ventricular function is associated with increased gene expression of SR CA2+ATPase. *J Am Coll Cardiol* 1999;33 :216A.
26. Lowes BD. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Eng J Med* 2002;346: 1357-1365.
27. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Robbins D, Rhoades ER, Howard BV. Impact of diabetes on cardiac structure and function: The Strong Heart Study . *Circulation* 2000;101:2271-2276.
28. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW, Wilson PW, Vasan RS. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function sex related – differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:448-454.
29. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28: 412-419.
30. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass | in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1997;55: 603-613.
31. Lee M, Gardin JM, Lynch JC. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: the Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* 1997;43:133-136.
32. Paolisso G, Galderisi M, Tagliamonte MR, de Divitis M, Galzerano D, Petrocelli A, Gualdiero P, de Divitis O, Varricchio M. Myocardial wall thickness and left ventricular geometry in hypertensives: relationship with insulin. *Am J Hypertens* 1997;10:1250-1256.
33. Sundstrom J, Lind L, Nystrom N, Zethelius B, Andren B, Hales CN, Lithell HO. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation* 2000;101:2595-2600.
34. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of α -adrenergic pathways. *Circulations* 1998;98:1329-1334.
35. Shizukuda Y, Buttrick PM, Geenen DL, Borczuk AC, Kitsis RN, Sonnemblick EH. α Adrenergic stimulations causes cardiocyte apoptosis: influence of tachycardia and hypertrophy. *Am J Physiol* 1998;275:H961-H968.
36. Von Harsdorf R, Li PF, Dietz R. Signaling pathways in reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis. *Circulations* 1999;99:2934-2941.
37. Chinali M, Devereux R, Howard B, Roman M, Bella J, Liu J, Resnick H, Lee E, Best L, Simone G. Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (The Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2004; 93:40-44.
38. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacobs Yki, Jarinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure, role of age and obesity. European Group for the Study of insulin resistance (EGIR). *Hypertension* 1997;30:1144-1149.
39. Andrea N, Ferrannini E. Hypertension, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33: 417-429.
40. Semeniuk LM, Kryski A, Severson DL. Echocardiographic assessment of cardiac function in diabetic db/db and transgenic db/db-Glut-4 mice. *Am J Physiol* 2002;283:H976-H982.
41. Rajan SK, Gokhale SM. Cardiovascular function in patient's with insulin-dependent diabetes mellitus, a

- study using noninvasive methods. *Ann NY Acad Sci* 2002; 958:425-430.
42. Brown RA, Filipovich P, Walsh MF, Sowers JR. Influence of sex, diabetes and ethanol on intrinsic contractile performance of isolated rat myocardium. *Basic Res Cardiol* 1996;91:353-360.
43. Fang Z, Najos-Valencia O, Leano R, Marwick T. Patients with early diabetic heart disease demonstrate a normal myocardial response to dobutamine. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:446-453.
44. Zhi Y, Prins J, Marwick T. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms and therapeutic implications. *Endoc Rev* 2004;25:543-567.
45. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HS, Oh NH, Lee MM, Park YB, Seo JD, Lee DW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-480.

VALIDEZ DE LA DETERMINACIÓN DE LÍPIDOS UTILIZANDO EL ANALIZADOR PORTÁTIL COLESTECH LDX.

Vanesa Villarroel¹, Alba Salas², Mariela Paoli², Gabriela-Arata de Bellabarba¹

¹Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción, Dpto. de Fisiopatología, Facultad de Medicina. ²Unidad de Endocrinología, IAHULA. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Determinar la validez de los valores de lípidos registrados en sangre capilar con el equipo portátil Cholestech LDX

Métodos: La precisión y sensibilidad de la determinación de lípidos utilizando el equipo portátil cholestech LDX se comparó con la determinación clásica de lípidos en el laboratorio. Se estudiaron 41 sujetos, voluntarios. Las determinaciones de colesterol total (Ct), triglicéridos (Tg), HDL colesterol (C-HDL) y LDL colesterol (C-LDL) se realizaron en el laboratorio, por método enzimático utilizando el estuche comercial (CONCEPTA) y con el analizador portátil Cholestech LDX. Los resultados fueron comparados utilizando análisis estadísticos paramétricos.

Resultados: Al comparar las concentraciones de lípidos obtenidas con el Cholestech LDX y con el método de laboratorio no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas; la concentración promedio de Ct fue de 197 ± 49 y de 196 ± 44 ; la de Tg_c fue de 157 ± 18 y de 139 ± 15 ; la de C-HDL fue de 43 ± 2 y de 45 ± 1 ; la de C-LDL fue de 120 ± 6 y de 124 ± 6 respectivamente. La sensibilidad y especificidad obtenida con el cholestech LDX fue de 65% y 96% para Ct., 100% y 83% para Tg; 90% y 70% para C-HDL; 57% y 93% para C-LDL. El valor predictivo positivo y el negativo fue: 92% y 79% para Ct; 64% y 100% para Tg; 53% y 95% para C-HDL; 67% y 90% para C-LDL. La correlación entre los valores obtenidos con el analizador portátil y los valores obtenidos en el laboratorio fueron altamente significativas: $r=0,747$, $p<0,01$ para Ct; $r=0,981$, $p<0,0001$ para Tg; $r=0,739$, $p<0,0001$ para C-HDL; $r=0,737$, $p<0,0001$ para C-LDL

Conclusiones: El analizador portátil para la determinación de lípidos es una alternativa confiable como método para realizar despistajes de factores de riesgo.

Palabras clave: Cholestech LDX, lípidos, validez.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the validity of Cholestech LDX analyzer for the measurement of lipids in fingerstick samples.

Methods: precision and accuracy of the Cholestech LDX analyzer was compared to classical laboratory method. In 41 adult's total cholesterol (Tc), triglycerides (Tg), CDL cholesterol (HDL-C) and LDL cholesterol (LDL-C) levels were measured by analyzer Cholestech LDX and compared to those obtained by enzymatic method using CONCEPTA kits. Results were compared using parametric statistical analyses.

Results: Comparison of lipids concentrations obtained from Cholestech LDX and laboratory method were not significantly different; mean lipid values were Ct: 197 ± 49 and 196 ± 44 ; Tg: 157 ± 18 and 139 ± 15 ; C-HDL: 43 ± 2 and 45 ± 1 ; C-LDL: 120 ± 6 and 124 ± 6 respectively. Sensitivity and specificity with Cholestech LDX were 65% and 96% Ct., 100% and 83% Tg; 90% and 70% C-HDL; 57% and 93% C-LDL. Positive and negative values were 92% and 79% Ct; 64% and 100% Tg; 53% and 95% C-HDL; 67% and 90% C-LDL. Lipids measurements by both techniques correlated satisfactorily: $r=0.747$, $p<0.01$ Ct; $r=0.981$, $p<0.0001$ Tg; $r=0.739$, $p<0.0001$ C-HDL; $r=0.737$, $p<0.0001$ C-LDL

Conclusions: Cholestech LDX instrument for the measurement of lipids provided a reliable alternative for screening for risk factors.

Key words: Cholestech, lipids, accuracy.

INTRODUCCIÓN

Es conocido que la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica es la causa de muerte más frecuente en muchos países del mundo incluyendo a Venezuela. Diferentes estudios han demostrado que este proceso se relaciona con elevación del colesterol total (Ct), colesterol de la lipoproteína de baja densidad C-LDL, y con la disminución de colesterol de la lipoproteína de alta densidad (C-HDL)¹⁻³. Como se demuestra en el estudio Framingham un nivel alto de colesterol total en plasma determina un riesgo cardiovascular en sí mismo que aumenta de forma exponencial cuando se le asocia a otros factores de riesgo⁴⁻⁶. Por tanto, se requiere controlar con cierta frecuencia los niveles lipídicos procurando así reducir la morbimortalidad.

Habitualmente los lípidos se cuantifican en muestras de sangre venosa⁷, sin embargo la existencia de equipos compactos, automatizados que permiten cuantificar rápidamente los niveles de lípidos en sangre capilar, aportan una mayor comodidad y celeridad en el proceso⁸⁻¹⁰. Dado que la determinación de lípidos en sangre capilar está siendo ampliamente utilizada para despistaje, nos hemos propuesto comprobar la fiabilidad y la validez de los resultados obtenidos en sangre capilar, utilizando el equipo Cholestech LDX, comparándolos con los resultados obtenidos en sangre venosa y procesados en el laboratorio utilizando el método clásico: reacción enzimática-espectrofotométrica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Independientemente de sus niveles previos de lípidos, se estudió una muestra de 41 sujetos voluntarios, 28 mujeres y 13 hombres, con edades comprendidas entre 17 y 64 años. Para la determinación de lípidos con el equipo portátil Cholestech LDX, el sujeto estuvo sentado durante 5 minutos con la mano al nivel del corazón, se estimuló el dedo medio y luego de pincharlo con una lanceta se apretó suavemente formar una gota de sangre, sobre la cual se colocó el tubo capilar heparinizado, sosteniéndolo horizontalmente, evitando tocar la piel. El tubo se llenó por acción capilar, se evitó la recolección de burbujas y se llenó en menos de 10 segundos. El Cholestech LDX es un analizador portátil, con un sistema de cassette de prueba, el cual usa la fotometría de reflectancia (la cantidad de luz reflejada de una superficie sólida). Luego de la obtención de la muestra capilar se obtuvo una muestra de sangre de la vena antecubital, para la cuantificación de Ct, Tg y C-HDL, utilizando el método de laboratorio: reacción enzimática-espectrofotométrica (Colesterol y glicerol fosfato

oxidasa”peroxidasa (Lab. Concepta BioSystems S.A.). El colesterol de la LDL (C-LDL) se obtuvo por la fórmula de Friedwald (válida si los Tg no son >400 mg/dL). Tomando para cada parámetro un punto de corte se calcularon: sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VP+) y valor predictivo negativo (VP-). Las cifras para puntos de corte fueron: 200 mg/dL para Ct, 150 mg/dL para Tg, 160 mg/dL para C-LDL y 40 mg/dL para C-HDL. Los resultados fueron comparados utilizando análisis estadísticos paramétricos: t-Student y correlación de Pearson.

RESULTADOS

Los resultados de la determinación de los lípidos obtenidos en el laboratorio y con el Cholestech se muestran en la tabla I. El valor promedio obtenido para cada parámetro no fue estadísticamente diferente entre ambos métodos.

TABLA I. Comparación de los resultados de lípidos obtenidos en el laboratorio y con el Cholestech.

	Ct (mg/dl)	Tg (mg/dl)	C-HDL (mg/dl)	C-LDL (mg/dl)
Laboratorio	197±7,5	152±17	42±1,8	120±5,7
Cholestech	196±6,8	140±15	45±1,4	124±6,7
Significancia	ns	ns	ns	ns

Ct: colesterol total; Tg: triglicéridos; C-HDL: colesterol de la lipoproteína de alta densidad y C-LDL: colesterol de la lipoproteína de baja densidad. ns: no significancia estadística. Valor promedio ± error std.

En la figura 1 se muestran los pares de valores: laboratorio (L) y Colestech (Ch) obtenidos para cada uno de los parámetros así como la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VP+) y valor predictivo negativo (VP-).

El análisis de correlación entre los valores obtenidos con ambos métodos fue altamente significativo: para CT $r=0,747$, $p<0,01$; Tg: $r=0,981$, $p<0,0001$; C-HDL $r=0,739$, $p<0,0001$, C-LDL $r=0,737$, $p<0,0001$.

También se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VP+) y valor predictivo negativo (VP-).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que la determinación de lípidos en sangre capilar utilizando el analizador portátil Cholestech LDX, es útil en la detección precoz de alteraciones lipídicas, puesto que la misma posee un alto grado de sensibilidad y especificidad. El uso de los analizadores portátiles para la determinación de lípidos (PLAs) es cada vez más

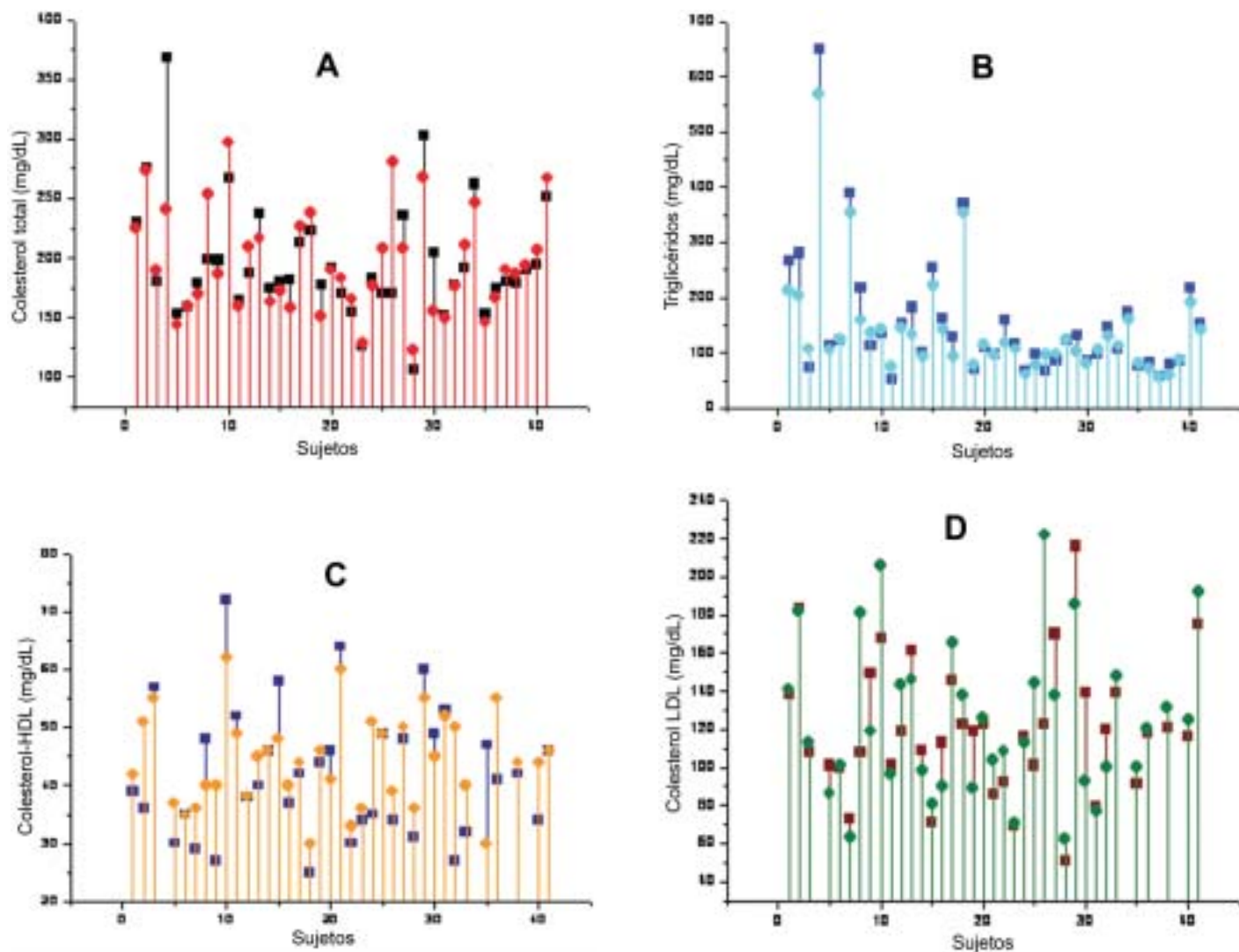


Figura 1. Pares de valores obtenidos con cada método: Laboratorio (■) y Cholestech (●) en todos los casos estudiados. Colesterol total (A). Triglicéridos (B). C-HDL (C) y C-LDL (D).

frecuente debido en parte a los avances metodológicos que han permitido la determinación rápida de todos los componentes del perfil lipídico estándar. En general, la confiabilidad del resultado de cualquier prueba depende de la exactitud y precisión con la cual se realiza; la confiabilidad de las determinaciones obtenidas con los PLAs ha sido reportada¹² sin embargo la comparación entre los resultados obtenidos con LDX y los obtenidos con métodos clásicos de laboratorio muestra en algunos casos una gran variabilidad⁸⁻¹¹. Uno de los factores que influye en la misma es la calibración o estandarización de las diferencias entre métodos y es por ello que el Nacional Colesterol Education Program (NCEP) a través del Centres for Disease Control and Prevention (CDC)¹³ desarrolló un método de referencia para colesterol total lo cual permite

estandarizar las determinaciones de colesterol total. En referencia al C-HDL, el CDC también desarrolló un método de comparación el cual es utilizado para la estandarización del C-HDL utilizado por los estuches comerciales¹⁴. La mayor variabilidad ha sido observada con la determinación de triglicéridos debido en parte a la falta de estandarización. La diferencia entre dos métodos puede expresarse en términos de error total. El NCEP y el CDC han establecido una guía de errores totales para lípidos la cual se utiliza para evaluar si la diferencia entre un método de laboratorio y el método de referencia del CDC es aceptable. Se ha estimado que para el Ct sea menor o igual al 8,9%; 13% para C-HDL; 15% para Tg y 12% para C-LDL.

A diferencia de lo reportado por Stein y cols¹⁵, en nuestros resultados no observamos diferencias

significativas importantes entre las cifras de colesterol plasmático y las obtenidas con el analizador portátil en sangre capilar. Coincidimos con otros autores en que puede resultar extremadamente útil como método de cribado o detección precoz de hipercolesterolemias y en su seguimiento posterior^{11,16,17}, puesto que existe un alto grado de correlación entre la determinación con LDX y la clásica, siendo siempre necesaria la realización de una cuantificación plasmática para un diagnóstico de confirmación.

En conclusión la utilización de sangre capilar para la determinación de lípidos, utilizando un equipo portátil (Cholestech), resulta extremadamente útil como método de cribado o detección precoz de dislipidemias, puesto que la misma posee un alto grado de sensibilidad y especificidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM. Prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1979; 44: 53-59.
2. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience: the Framingham Study. *Prog Lipid Res* 1981; 20: 339-348.
3. Castelli WP, Anderson A. A population at risk: prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham. Study. *Am J Med* 1986; 80: 23-32.
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye L. Rationale and design of a secondary prevention trial of lowering normal plasma cholesterol levels after acute myocardial infarction: the Cholesterol and Recurrent Events Trial (CARE). *Am J Cardiol* 1991; 68: 1436-1446.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
6. Second Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 1993; 269: 3015-3022.
7. Boerma GJM, Van Gorp I, Liem TL, Leijnse B, Bellm J, Carstensen CA. Revised calibration of the Reflotron cholesterol assay evaluated. *Clin Chem* 1988; 34: 1.124-1.127.
8. Gottschling HD, Reuter W, Ronquist G, Steinmetz A, Hattemer A. Multicentre evaluation of a non-wipe system for the rapid determination of total cholesterol in capillary blood, Accutrend Cholesterol on Accutrend G.C. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 373-381.
9. Rogers EJ, Misner L, Ockene IS, Nicolosi RJ. Evaluation of seven Cholestech L.D.X analyzers for total cholesterol determinations. *Clin Chem* 1993;39:860-864.
10. Volles DF, McKenney JM, Miller WG, Ruffen D, Zhang D. Analytic and clinical performance of two compact cholesterol-testing devices. *Pharmacotherapy*.1998;18:184-92.
11. Panz VR, Raal FJ, Paiker J, Immelman R, Miles H. Performance of the CardioChek PA and Cholestech LDX point-of-care analysers compared to clinical diagnostic laboratory methods for the measurement of lipids. *Cardiovasc J S Afr*. 2005 ;16:112-117.
12. Bachorik PS. Lipid and lipoprotein analysis with desktop analyzer. In: Handbook of lipoprotein testing. Rafal NN, Wamick RR, Dominiczak MH, eds, 2nd ed. Washington: AACC Press, 2000:265-286.
13. National Cholesterol Education Program, U.S. Department of Health and Human Services. Recommendations for improving Cholesterol measurement. NHI Publication No 93-2964, 1993.
14. Warnick GR, Word PD. Nacional Cholesterol Education program Recommendations for measurement of High-Density Lipoprotein Cholesterol: Executive Summary. *Clin Chem* 1995;41:1427-1433.
15. Stein y cols (Stein JH, Carlsson CM, Papcke-Benson K, Einerson JA, McBride PE, Wiebe DA. Inaccuracy of lipid measurements with the portable cholestech L.D.X analyzer in patients with hipercolesterolemia. *Clin Chem* 2002;48:284-290.
16. Panz VR. Raal FJ, paiker J, Immelman R, Miles H. performance of the CardioChek PA and Cholestech LDX point-of-care analysers compared to clinical diagnostic laboratory methods for the measurement of lipids. *Cardiovasc J S Afr* 2005;16:112-117.
17. Shemesh T, Rowley KG, Shephard M, Piers LS, O'Dea K. Agreement between laboratory results and on-site pathology testing using Bayer DCA2000+ and Cholestech LDX point-of-care methods in remote Australian Aboriginal communities.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS EN EL SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN. Caso clínico

Zaira Quijada¹, Alba Salas¹, Mariela Paoli¹, Yajaira Zerpa¹, Oswaldo Gordon²

¹Unidad de Endocrinología; ²Unidad de Cirugía Pediátrica; IAHULA-ULA. Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: Reportar el caso clínico de un recién nacido con Síndrome de Beckwith-Wiedemann, patología poco frecuente asociada a hipoglicemia, cuya incidencia es de 1 en 14.000 nacimientos.

Caso clínico: Recién nacido masculino de término, con peso de 3000 grs y talla de 47,5 cm, adecuados para su edad gestacional, quien ingresó a la unidad de cuidados intermedios neonatales por depresión neonatal moderada, onfalocele, riesgo de infección neonatal por ruptura prematura de membranas ovulares de 56 horas de evolución e infección urinaria materna activa. Se realizó corrección de onfalocele el mismo día del nacimiento y ante el hallazgo clínico concomitante de macroglosia se plantea el diagnóstico de Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Al quinto día de vida presentó hipoglicemias severas, menores de 25 mg/dL, gases arteriales y electrolitos séricos normales, niveles variables de insulina, hematología completa y otros criterios compatibles con sepsis neonatal. Perfil tiroideo y cortisol sérico normales. Ultrasonido abdominal reportó hepatomegalia a expensas de lóbulo izquierdo. Se inició tratamiento con aporte EV de dextrosa entre 6,4 a 8 mg/kg/min, persistiendo con hipoglicemias, por lo cual se adicionó hidrocortisona a una dosis de 7,5 mg/kg/día, mejorando el control glicémico. A los 26 días aparece hernia inguinoescrotal izquierda, corrigiéndose quirúrgicamente. Al lograr estabilización en niveles de glicemia se decide alta con hidrocortisona vía oral a 3,5 mg/kg/día. Es valorado por genética quienes confirman el diagnóstico. Actualmente tiene 6 meses de edad, se ha mantenido euglicémico, entre 70 y 90 mg/dL, y resto de la paraclínica normal. Se indicó esquema de retirada de glucocorticoides con control diario de glicemia capilar, para vigilar episodios de hipoglicemias.

Conclusiones: El Síndrome de Beckwith-Wiedemann suele identificarse al nacer por la presencia de macrosomía, macroglosia y defectos de la pared abdominal. Cerca del 50% de los niños pueden presentar hipoglicemia hiperinsulinémica, moderada y transitoria, así como desarrollar procesos neoplásicos a mediano y largo plazo. El tratamiento eficaz de la hipoglicemia previene el retraso psicomotor.

Palabras clave: Síndrome de Beckwith-Wiedemann, onfalocele, hipoglicemia, macroglosia

ABSTRACT

Objective: to report a clinical case of a new born with the Beckwith-Wiedmann syndrome, which is a rare pathology (1 out of 14,000 births) associated with hypoglycemia.

Clinical case: A male newborn of full term, with a birth weight of 3000 gr and a size of 47.5 cm, appropriate for his gestational stage, who was admitted to the neonatal care unit with moderate neonatal depression, onfalocele and at risk of infection due to premature rupture of the ovular membranes of 56 hour of evolution and an active urinary track infection of the mother. The correction of the onfalocele was made the same day of his birth, and according with the clinical finding of macroglosia, the Beckwith-Wiedmann syndrome was established. At the fifth day of life he presented severe hypoglycemia, with levels of glycemia below of 25 mg/dL, variable levels of insulin, complete hematology and other parameters compatible with neonatal sepsis; arterial gases, plasmatic electrolytes, thyroid hormones and plasmatic cortisol levels were normal. Abdominal ultrasound showed hepatomegaly mostly on the left lobe. Treatment was started with an IV solution of dextrose between 6.4 to 8 mg/kg/min, with persistent hypoglycemia; at this point hydrocortisone was added at a dose of 7.5mg/kg/day, improving the glycemia levels. After 26 days of his birth, an inguinoescrotal hernia to the left was found which was removed surgically. After achieving normal glycemia levels we decided the patient should be released with treatment with hydrocortisone at a dose of 3.5 mg/kg/day. He was evaluated by genetics who confirmed the original diagnostic. At present, he is six months old, has maintained normal glyce-

Artículo recibido en: Marzo 2006. Aceptado para publicación en: Mayo 2006.

Dirigir correspondencia a: Zaira Quijada. zairabcutric@latinmail.com.

mia with levels between 70 and 90 mg/dL, and the rest of the clinical and laboratory parameters are normal. We indicated the progressive suspension of the glucocorticoids with daily control of capillary glycemia, to check possible episodes of hypoglycemia.

Conclusions: Beckwith-Wiedemann syndrome is usually identified at birth due to the presence of macrosomia, macroglosia and defects of the abdominal linings. Close to 50% of the infants can present transitory and moderate hypoglycemia with hyperinsulinism, and also can develop neoplastic tumors in middle and long terms. The adequate treatment of hypoglycemia can prevent definitive damage of the psychomotor system.

Key words: Beckwith-Wiedemann Syndrome, onfalocele, hypoglycemia, macroglasia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) se caracteriza por un sobrecrecimiento congénito, clínica y genéticamente heterogéneo¹. Fue descrito por primera vez en 1963 por Beckwith en autopsias de infantes con la asociación de macroglosia, hiperplasia renal, pancreática y adrenal, onfalocele y macrosomía²⁻⁵. Posteriormente, en 1964 Wiedemann reportó tres casos con lesiones similares, aunado a defectos del diafragma (hernia umbilical) e hipoglicemia sintomática secundaria a hiperplasia de las células beta pancreáticas⁶. Los niños con SBW presentan peso elevado al nacimiento y crecimiento acelerado durante la primera infancia⁷.

La frecuencia del SBW es de 1 por 13.700 nacimientos⁸ y puede dividirse en formas completas e incompletas⁹. Es un desorden complejo, multigénico, causado por la disregulación del *imprinting* de los genes reguladores del crecimiento en el cromosoma 11p15¹⁰. Tres genes han sido implicados en la patogénesis del SBW: IGF2, H19 y p57kip2¹¹, aunque la mayoría de los casos son esporádicos y presentan cariotipo normal¹¹. La incidencia de hipoglicemia hiperinsulinémica en niños con SBW esté cerca del 50%⁶. En la mayoría de los casos esta hipoglicemia es transitoria, pudiendo ser asintomática y resolverse en los primeros días de vida. En cerca del 5% de los casos es permanente y se extiende al período neonatal tardío, requiriendo alimentación continua, terapia médica y en casos raros, pancreatectomía parcial^{12,13}. En este grupo de niños, la hipoglicemia puede ser severa, causando daño cerebral significativo e incluso la muerte¹⁴. Los niños con SBW presentan un mayor riesgo de desarrollar tumores de estirpe embrionaria, cerca del 75% de los casos, independientemente de que el síndrome se exprese de una forma total o parcial¹¹.

Se presenta el caso de un recién nacido (RN) con SBW quien presentó hipoglicemia transitoria.

CASO CLINICO

Recién nacido masculino de término, con peso de 3.000 grs y talla de 47,5 cm, adecuados para su edad gestacional, quien ingresó a la unidad de cuidados intermedios neonatales por depresión neonatal

moderada, onfalocele, riesgo de infección neonatal por ruptura prematura de membranas ovulares de 56 horas de evolución e infección urinaria materna activa. Al examen físico presentó: piel apergamizada, cabeza irregular, cabalgamiento óseo, fontanela anterior amplia, de 5 x 6 cm, nevus flammeus en glabella, macroglosia (Figura 1), cianosis peribucal, tórax hipoexpansible, retracción xifoidea, murmullo vesicular audible con roncus abundantes. En abdomen se observó tumoración en región umbilical de 6x6

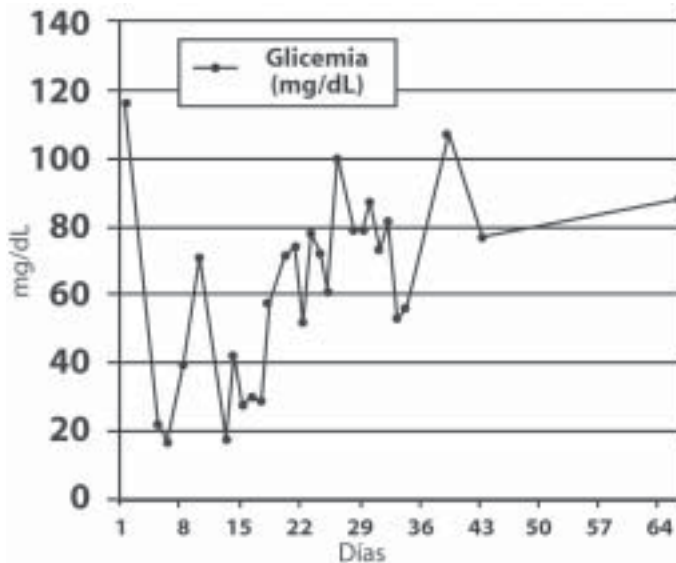


Figura 1. Nevus flammeus y macroglosia.

cm aproximadamente, con elementos vasculares, gelatinosa; Genitales externos masculinos con hidrocele bilateral, eritema en escroto, ambos testículos palpables en bolsas escrotales. Neurológico: irritable. Se realizó corrección de onfalocele el mismo día del nacimiento y ante el hallazgo clínico concomitante de macroglosia se plantea el diagnóstico de Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Al quinto día de vida presentó hipoglicemias severas, menores de 25 mg/dL, gases arteriales y electrolitos séricos normales, niveles variables de insulina, hematología completa y otros criterios compatibles con sepsis neonatal (Tabla I y Fig. 2).

Tabla I. Resultados de Laboratorio

Hematología		Perfil Hormonal	
Leuc:	33400/mm ³	Cortisol:	17,5 ug/dl
Linf:	80,3 %	T4L:	1,14 ng/ml
Neut:	11,7 %	TSH:	1,52 uUI/ml
Mon:	3,3%	Insulina:	1,27 µUI/ml
Hb:	20,4 g/dl	Insulina:	380 µUI/ml
Hto:	61 %	Insulina:	2,5 µUI/mL
Plt:	59000		

**Figura 2. Niveles promedio de glicemia capilar (mg/dL), obtenidos a lo largo de 64 días de vida.**

Perfil tiroideo y cortisol sérico normales. El ultrasonido abdominal reportó hepatomegalia a expensas de lóbulo izquierdo. Se aumentó el aporte EV de dextrosa de 6,4 a 8 mg/kg/min, persistiendo con hipoglicemias, por lo cual a los catorce días de vida se adicionó hidrocortisona a una dosis de 7,5 mg/kg/día, mejorando el control glicémico. A los 26 días aparece hernia inguinoescrotal izquierda, corrigiéndose quirúrgicamente. Al lograr estabilización en niveles de glicemia se decide su alta con hidrocortisona vía oral a 3,5 mg/kg/día. Es valorado por genética quienes confirman el diagnóstico ante examen físico con las siguientes características: fascie abotagada de aspecto peculiar, nariz corta, de puente y raíz anchos y deprimidos, punta bulbosa, filtrum largo y convexo, boca de labios finos, paladar ojival y macroglosia, pabellones auriculares con surco en la región posterior, abdomen globuloso. Fue revalorado a los 3 meses de edad, cuando se evidenció hemihipertrofia izquierda con asimetría de miembros inferiores, bolsas escrotales aumentadas de tamaño y con euglicemia, valores entre 70 y 90

mg/dL de glicemia. Se indicó esquema de retirada de glucocorticoides con control diario de glicemia capilar, para vigilar episodios de hipoglicemia. Ultrasonido abdominal y transfontanelar sin alteraciones. Actualmente tiene 6 meses de edad, con peso y talla acorde a su edad, presentó resolución espontánea del hidrocele visualizándose criptorquidia bilateral; controles de glicemias capilares entre 78-101 mg/dL, glicemia en ayunas por laboratorio de 83 mg/dL e insulinemia de 2,5 UI/mL, hCG y perfil tiroideo normal. Se solicitó ultrasonido abdominal de control.

DISCUSIÓN

El síndrome de Becwith-Wiedemann es una patología poco frecuente, caracterizada por sobrecrecimiento asociado a defectos congénitos, hipoglicemia hiperinsulinémica al nacimiento y riesgo para desarrollar tumores embrionarios en la infancia. En el aspecto genético de este síndrome, se han descrito tres formas de herencia, a saber: la esporádica, la familiar y las alteraciones cromosómicas¹⁵. Para la primera forma de herencia no se ha establecido riesgo de recurrencia, para la segunda se ha descrito un patrón autosómico dominante que puede presentar penetrancia incompleta y expresividad variable. En los dos primeros casos no hay alteraciones citogenéticas a diferencia de la última en la que se pueden encontrar duplicaciones del cromosoma 11p15.5, inversiones en el 11p distal, o translocaciones balanceadas que rompen esta región. El 20% de los casos esporádicos presentan disomía uniparental del cromosoma 11p15.5 y otras alteraciones en la impronta de los genes localizados en este locus que participan en este síndrome y han sido caracterizados bien como genes paternos promotores de crecimiento o genes maternos que suprimen el crecimiento, los más importantes son el CDKN1C o p57^{KIP2}, H19, IGF2 y KVLQT1 (KCNQ1). El diagnóstico genético podría establecerse en el caso de las alteraciones cromosómicas mediante el estudio citogenético, sin embargo, este contribuye al diagnóstico en solo el 20% de los casos y también se ha descrito la reacción en cadena de la polimerasa de los loci polimórficos de 11p15.5 para detectar alteraciones a este nivel¹⁶. En nuestro caso, no se pudo realizar estudio citogenético.

El síndrome de Becwith-Wiedemann puede detectarse en el período prenatal, con la existencia de fetos grandes para su edad gestacional, polihidramnios y placentomegalia. Tras el nacimiento, las manifestaciones clínicas son muy diversas¹¹. Elliot y cols. han establecido criterios

diagnósticos que a su vez han clasificado en mayores y menores; dentro de los criterios mayores mencionan la macroglosia, los defectos de la pared abdominal (onfalocele, hernia umbilical, diastasis de los rectos abdominales) y peso prenatal y/o postnatal superior al percentil 90; dentro de los criterios menores incluyen los signos auriculares característicos, nevus flammeus facial, hipoglicemia, nefromegalia y hemihipertrofia. El diagnóstico se plantea con la asociación de los tres criterios mayores o dos criterios mayores y tres menores. En nuestro caso, se diagnosticó al momento del nacimiento por la asociación de onfalocele, macroglosia y nevus flammeus, siendo los dos primeros criterios mayores. Posteriormente presentó hipoglicemia neonatal y foseas en orejas, confirmando el diagnóstico. También es de hacer notar que en consultas sucesivas se evidenció hemihipertrofia en el paciente, manifestación que se hace más marcada con el crecimiento del niño. No ha presentado valores antropométricos por encima de los percentiles correspondientes para su edad.

La importancia del diagnóstico precoz de este síndrome reside en que puede prevenirse la hipoglicemia al nacimiento que pudiera tener repercusiones graves sobre la vida y el desarrollo neurológico del paciente, así como la necesidad de establecer seguimiento para detectar los tumores de desarrollo en la infancia descritos para esta patología. (nefroblastoma, hepatoblastoma, carcinoma adrenocortical)^{11,17}.

La hipoglicemia que se presenta hasta en un 50% de los casos, se relaciona con hiperplasia de los islotes de Langerhans del páncreas¹. Hussain y cols. reportaron un caso de SBW donde se evidenció la presencia de mosaico para disomía uniparental paterna del cromosoma 11p15, donde la persistencia del hiperinsulinismo estuvo asociada a pérdida de la función de los canales de K-ATP de las células β pancreáticas¹.

En la mayoría de los casos, la hipoglicemia puede ser transitoria e incluso asintomática y resolverse en los primeros días de vida, sin embargo en el 5% de los casos puede persistir y extenderse hasta después del período neonatal, requiriendo alimentación continua y tratamiento médico como diazóxido, octreotide, glucagón, adrenalina e hidrocortisona; en raras ocasiones puede requerirse la pancreatectomía parcial^{12,13,18} con resultados satisfactorios y disminución de la respuesta aguda de la insulina al estímulo con leucina y la prueba con glucosa, asociado con la reducción de la masa pancreática¹⁸. En el caso clínico descrito, la hipoglicemia fue de inicio temprano (cinco días de vida) requiriendo

tratamiento con dextrosa endovenosa y alimentación continua; a pesar de ello, continuó con hipoglicemia, por lo que fue necesario la asociación de glucocorticoides para su manejo, con respuesta satisfactoria siendo egresado con el tratamiento esteroideo. En valoraciones sucesivas se evidencia euglicemia, y se inicia suspensión progresiva de la hidrocortisona con controles rigurosos de glicemias capilares. Actualmente se mantiene euglicémico sin medicación. Se concluye que se trató de una hipoglicemia transitoria.

El riesgo de tumores está incrementado cuatro veces en pacientes con hemihipertrofia o nefromegalia y aparecen en el abdomen en el 95% de los casos y antes de los cuatro años de vida^{19,20}. En estos pacientes el tumor de Wilms representa el 50% de los tumores, el hepatoblastoma es el segundo tumor en frecuencia²¹. Otros tumores relacionados con SBW son el neuroblastoma, el carcinoma adrenocortical y el rabdomiosarcoma¹¹. La mayoría de los tumores son eventualmente susceptibles de ser diagnosticados con marcadores bioquímicos y/o ecografía, por lo que el seguimiento de estos niños es importante para realizar un diagnóstico precoz disminuyendo así su mortalidad, secuelas y complicaciones^{11,19,20}. En nuestro paciente se han realizado controles ecográficos y marcadores bioquímicos cada tres meses sin evidencia de neoplasias hasta la actualidad.

Se han descrito diferentes recomendaciones para el seguimiento, las cuales muchas veces dependen de la edad del paciente. En cada consulta, se debe realizar en este paciente, valoración antropométrica y examen físico detallado, incluyendo palpación abdominal cuidadosa. Igualmente, debe cumplirse un seguimiento riguroso y seriado de la glicemia en el primer año de vida, determinación de alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana y ecografía abdominal trimestralmente y estudios de neuroimagen cada dos años.

CONCLUSIÓN

El Síndrome de Beckwith-Wiedemann suele identificarse al nacer por la presencia de macrosomía, macroglosia y defectos de la pared abdominal. Cerca del 50% de los niños pueden presentar hipoglicemia hiperinsulinémica, moderada y transitoria, así como desarrollar procesos neoplásicos a mediano y largo plazo. El tratamiento eficaz de la hipoglicemia previene el retraso psicomotor, y debe realizarse seguimiento riguroso con marcadores bioquímicos y estudios ecográficos para diagnosticar tempranamente posibles neoplasias y así, disminuir la mortalidad, secuelas y complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hussain K, Cosgrove KE, Shepherd RM, Luharia A, Smith VV, Kassem S, Gregory JW, Sivaprasadarao A, Chirstesen HT, Jacobsen BB, Brusgaard K, Glaser B, Maher EA, Lindley KJ, Hindmarsh P, Dattani M, Dunne MJ. Hyperinsulinemic hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome due to defects in the function of pancreatic b-cell adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4376-4382.
2. Beckwith JB. Extreme cytomegaly of the adrenal fetal cortex, omphalocele, hyperplasia of kidneys and pancreas and leydig-cell hyperplasia: another syndrome? Personal communication. Annual Meeting of Western Society for Pediatric Research 1965.
3. Menard RM, Delaire J, Schendel SA. Treatment of the craniofacial complications of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96:27-31.
4. Arias J. Síndrome de Beckwith-Wiedemann: Un caso en el Instituto Materno Perinatal. Congreso Nacional de Pediatría. Per 1998.
5. Wiedemann-Grosse-Dibbern. An atlas of characteristic syndromes. A visual Aid to Diagnosis. 2da. Edición English Language, Wolfe Medical Publications Ltd. England 1985.
6. Elliott M, Bayly R, Cole T, Temple IK, Maher ER. Clinical features and natural history of Beckwith-Wiedemann syndrome: presentation of 74 new cases. *Clin Genet* 1994; 46:168-174.
7. Lapunzina P, Casanelles M, Delicado A, Fernandez J, García A, García L, Pérez L, Ramos F, Sanchez A, Urioste M. Guía clínica para el seguimiento de pacientes con síndromes de Becwith-Wiedemann. *An Pediatr Barc* 2006; 64:252-259.
8. Rimell FL, Shapiro AM, Shoemaker DL, Kenna MA. Head and neck manifestations on Beckwith-Wiedemann syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113:262-265.
9. Chan KC, Cheung WK, Chen YC. Incomplete forms of Beckwith-Wiedemann syndrome: Report of a case. *J Formos Med Assoc* 1994; 93: 813-815.
10. Li M, Squire JA, Weksberg R. Molecular genetics of Wiedemann-Beckwith syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 79:253-259.
11. Pardo de la Vega R, Prieta MS, Galbe M, Antuña MJ. Síndrome de Beckwith-Wiedemann: factor de riesgo para el desarrollo de tumores. A propósito de un caso. *Bol Pediatr* 2001; 41:41-44.
12. DeBaun MR, King AA, White N. Hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann. *Semin Perinatol* 2000; 24:164-171.
13. Munns CF, Batch JA. Hyperinsulinism and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ED* 2001; 84:F67-F69.
14. Fukuzawa R, Umezawa A, Morikawa Y, Kim KC, Nagai T, Hata J. Nesidioblastosis and mixed hamartoma of the liver in Beckwith-Wiedemann syndrome: case study including analysis of H19 methylation and insulin-like growth factor 2 genotyping and imprinting. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4:381-390.
15. Niemitz EL, DeBaun MR, Fallon J, Murakami K, Kugo H, Oshimura M, Fenberg AP. Microdeletion of LIT1 in familial Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Hum Genet*. 2004;75:844-849.
16. Ranzini AC, Day-Salvatore D, Turner T, Smulian JC, Vintzileos AM. Intrauterine growth and Ultrasound findings in fetuses with Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 89:538-542.
17. Olivo Y, Flores N. Síndrome de Becwith-Wiedeman: A propósito de un caso reportado en el servicio de neonatología del Hospital de Apoyo San José del Callao. Disponible en: <http://www.fihu.diagnóstico.org.pe/revista/numeros/2002/marabr02/76-79.him/>. Accesado: 20-05-06. *Revista diagnóstico* 2002; 41:76-79
18. Roe TF, Kershner AK, Weitzman JJ, Madrigal LS. Beckwith's syndrome with extreme organ hyperplasia. *Pediatrics* 1973; 52:372-381
19. Clericuzio CL, Chen E, McNeil DE, O'Connor T, Zackai EH, Mecdne L, Tomlinson G, DeBaun M. Serum alpha-fetoprotein screening for hepatoblastoma in children with Bectwith-Wiedemann syndrome or isolated hemihyperplasia. *J Pediatric* 2003;143:270-272
20. Smith PJ, Sullivan M, Algar E, Shapiro DN. Analysis of paediatric tomour types associated with hemihyperplasia in childhood. *J Clin Paediatr Child Health* 1994;30:515-517
21. David Malkin. Cancer of childhood: molecular biology of childhood cancers. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Cancer. Principles and practices of oncology. 5ª Ed. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1997;2089

Instrucciones a los autores

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (RVEM) publica editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, comunicaciones breves, cartas dirigidas al editor e instantáneas. El manuscrito acompañado de una carta de presentación en la que conste 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, se remite al Editor- Jefe de la RVEM. El envío puede ser realizado por correo electrónico: rvdeme@gmail.com; o por correo postal: al Editor-Jefe de la RVEM, apartado 522, Mérida-Venezuela. Los trabajos deben ir acompañados de la carta de presentación, el original y un disquete con el texto completo del manuscrito. 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.

Presentación y extensión

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 depende del tipo de publicación.

Revisión bibliográfica: se recomienda una extensión máxima de 20 páginas. Su presentación tendrá títulos y subtítulos acordes con el contenido. La estructura del resumen será continua.

Artículo original: se recomienda una extensión máxima de 15 páginas. Estructura: *Introducción:* se describen los fundamentos y objetivos del trabajo; *Métodos:* se debe exponer con la máxima claridad como 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; *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.

Caso clínico: se recomienda una extensión de 10 páginas. Con los siguientes apartados: *Introducción, Caso Clínico* (descripción), *Discusión, y Referencias Bibliográficas.* Estructura del resumen: objetivos, caso clínico, conclusiones.

Estilo y formato de las 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.L

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

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

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

Sitios en Internet: Pritzker TJ. *An early fragment from Central Nepal*. Ingress Communications. Available: <http://www.ingress.com/~astanart/pritzker/pritzker.html>. Accessed 8 June 1995.

Tablas: elaboradas en hojas individuales, 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).