

La revista Latinoamericana de Hipertensión publica su séptimo y último número de 2008. En este número podemos leer varios artículos de importancia en hipertensión, síndrome metabólico y nutrición.

El doctor Luigi Cubeddu y su grupo revisa el tema sobre el papel del oxido nítrico en pacientes con hipertensión arterial sensibles al sodio y en la obesidad. Este interesante artículo actualiza este tema.

La Dra. Aida Souki del grupo de nutrición de Maracaibo reporta que las arepas enriquecidas con beta-glucano producen una respuesta disminuida a nivel metabólico lo cual es de interés en nuestro país donde se consume tanto este alimento.

El doctor Freddy Contreras y su grupo reporta los cambios endoteliales de vcam-1 en sujetos normales, diabéticos tipo 2 e hipertensos.

La Dra. Eglee Silva reporta los valores normales de oxido nítrico en adolescentes.

El llamado que hemos hecho a los presentadores de carteles del VII Congreso Latinoamericano de hipertensión ha tenido frutos, dos (2) colegas han enviado sus trabajos completos para su publicación.

Este número indica el grado de investigación que nuestro país tiene en el área de hipertensión arterial.

Dr. Manuel Velasco

Dr. Rafael Hernández-Hernández

Editores en Jefe

Dra. María José Armas de Hernández

Editora Ejecutiva

R

Revista Latinoamericana de Hipertensión

Editores

Editores en Jefe

Manuel Velasco (Venezuela)
Rafael Hernández Hernández (Venezuela)

Editor Ejecutivo

María José Armas (Venezuela)

Editores Asociados

Alcocer Luis (México)
Brandao Ayrton (Brasil)
Feldstein Carlos (Argentina)
Israel Anita (Venezuela)
Israili Zafar (Estados Unidos)
Levenson Jaime (Francia)
Parra José (México)
Ram Venkata (Estados Unidos)

Comité Editorial

Amodeo Celso (Brasil)
Baglivo Hugo (Argentina)
Bermúdez Valmore (Venezuela)
Briceño Soledad (Venezuela)
Contreras Freddy (Venezuela)
Contreras Jesús (Venezuela)
Crippa Giuseppe (Italia)
Cristina Armas María (Venezuela)
Escobar Edgardo (Chile)
Gamboa Raúl (Perú)
Kaplan Norman (Estados Unidos)
Lares Mary (Venezuela)
Lenfant Claude (Estados Unidos)
López Jaramillo Patricio (Colombia)
López Nora (Venezuela)
López Rivera Jesús (Venezuela)
Marahnao Mario (Brasil)
Monsalve Pedro (Venezuela)
Morr Igor (Venezuela)
Ponte Carlos (Venezuela)
Rodríguez de Roa Elsy (Venezuela)
Sánchez Ramiro (Argentina)
Soltero Iván (Venezuela)
Tellez Ramón (Venezuela)
Valdez Gloria (Chile)
Vidt Donald (Estados Unidos)
Zanchetti Alberto (Italia)

INDIZADA en:

- 1) SCIENCES CITATION INDEX EXPANDED (SciSearch)
- 2) JOURNAL CITATION REPORTS/SCIENCE EDITION
- 3) ELSEVIER BIBLIOGRAPHIC DATABASES: EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles and Scopus.
- 4) LATINDEX
- 5) LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud)

Sumario - Volumen 3, Nº 7, 2008

Alteraciones en la actividad biológica del óxido nítrico asociadas con la hipertensión sensible al sodio y con la obesidad

Alterations in the biological activity of nitric oxide associated with hypertension sensible to sodium and with obesity

Anna B. Alfieri, Irene S Hoffmann, Carmen M. Roa y Luigi X Cubeddu

206

Arepas made from β -Glucans enriched Corn Flour produced low metabolic responses in healthy subjects

Souki-Rincón Aida, Almarza Johan, Mengual Edgardo, Cano-Peñaloza Raquel, Fuenmayor Edgar, Aguirre Miguel, Araujo Silvia, Reyna-Villasmil Nadia,

Cano-Ponce Climaco, Inglett George E, Zafar H Israili, Hernández-Hernández R, Velasco Manuel

211

Evaluación de un marcador de inflamación vascular VCAM-1 en una población normal, con diabetes tipo 2 y con hipertensión

Evaluation of a marker of vascular inflammation VCAM-1 in the normal, type 2 diabetic and hypertensive subjects

Contreras, F; Lares, M; Magaldi, Velasco M

216

Formula obstetrica y grupo etario en el perfil hemodinámico fetal de pacientes con el diagnóstico de preeclampsia

Obstetric formula and etary group with fetal hemodynamic profile in patients with diagnosis of preeclampsia

Martínez. O, Juan. C; Aaron's Evenou Ruth

221

Precisión diagnóstica de la onda P para Crecimiento Auricular Izquierdo (CAI) en pacientes con Cardiopatía Hipertensiva en dos centros asistenciales de la ciudad de Valencia durante Noviembre 2006-Mayo 2007

Diagnostic precision of P wave for Left Atrial Enlargement (LAE) in patients with Hypertensive heart disease in two centers of Valencia city during November 2006 - May 2007

Bujanda Enrique, Burgos Alejandra, Carrero Maria, Bermúdez Aléxis

224

Valores de referencia de nitritos como medida de oxido nítrico plasmático en adolescentes normotensos

Reference values of nitritos as measure of plasmatic nitric oxide in normotensive adolescents

Eglé R. Silva, Greily A. Bermúdez, José Joaquín Villasmil, Mayela Bracho, María B. Villamizar, José L. Chacón

230

COPYRIGHT

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito de los editores.

Volumen 3, Nº 7, 2008

Depósito Legal: PP200602DC2167

ISSN: 1856-4550

Sociedad Latinoamericana de Hipertensión

Dirección: Escuela de Medicina José María Vargas, Cátedra de Farmacología, piso 3. Esq. Pirineos.

San José. Caracas-Venezuela. Telfs. 0212-5619871

E-mail: latinoamericanadehipertension@gmail.com

www.lash-hipertension.org

Comercialización y Producción:

Felipe Alberto Espino

Telefono: 0212-881.1907/ 0416-811.6195 / 0414-2189431

E-mail: felipeespino7@gmail.com

Diseño de portada y diagramación:

Mayra Gabriela Espino

Telefono: 0412-922.25.68

E-mail: mayraespino@gmail.com

Alcance y Política Editorial

La Revista Latinoamericana de Hipertensión es una publicación biomédica periódica, arbitrada, de aparición trimestral, destinada a promover la productividad científica de la comunidad nacional e internacional en toda el área del Sistema Cardiovascular; la divulgación de artículos científicos y tecnológicos originales y artículos de revisión por invitación del Comité Editorial.

Está basada en la existencia de un Comité de Redacción, consistente en Editores en Jefe, Editores asociados y Comité Editorial. Los manuscritos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, en castellano o en inglés (los resúmenes deben ser en inglés y castellano). Los manuscritos deben ser trabajos inéditos.

La Junta Directiva de la Revista no se hace responsable por los conceptos emitidos en los manuscritos. Los autores deben aceptar que sus manuscritos no se hayan sometidos o hayan publicados en otra revista. El manuscrito debe ir acompañado de una carta solicitud firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables del mismo.

Forma de Preparación de los Manuscritos

Para la publicación de trabajos científicos en la Revista Latinoamericana de Hipertensión, los mismos estarán de acuerdo con los requisitos originales para su publicación en Revistas Biomédicas, según el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (Arch. Intern. Med. 2006;126(36):1-47), www.icmje.com. Además, los editores asumen que los autores de los artículos conocen y han aplicado en sus estudios la ética de experimentación (Declaración de Helsinki). A tales efectos, los manuscritos deben seguir las instrucciones siguientes:

1. Mecanografiar original a doble espacio en idioma español, papel bond blanco, 216 x 279 mm (tamaño carta) con márgenes por lo menos de 25 mm, en una sola cara del papel. Usar doble espacio en todo el original. Su longitud no debe exceder las 10 páginas, excluyendo el espacio destinado a figuras y leyendas (4-5) y tablas (4-5).
2. Cada uno de los componentes del original deberán comenzar en página aparte, en la secuencia siguiente:
 - a. Página del título.
 - b. Resumen y palabras claves.
 - c. Texto.
 - d. Agradecimientos.
 - e. Referencias.
 - f. Tablas: cada una de las tablas en páginas apartes, completas, con título y llamadas al pie de la tabla.
 - g. Para la leyenda de las ilustraciones: use una hoja de papel distinta para comenzar cada sección. Enumere las páginas correlativamente empezando por el título. El número de la página deberá colocarse en el ángulo superior izquierdo de la misma.
3. La página del título deberá contener:
 - 3.1. Título del artículo, conciso pero informativo.
 - a. Corto encabezamiento de página, no mayor de cuarenta caracteres (contando letras y espacios) como pie de página, en la página del título con su respectiva identificación.
 - b. Primer nombre de pila, segundo nombre de pila y apellido (con una llamada para identificar al pie de página el más alto grado académico que ostenta y lugar actual donde desempeña sus tareas el(los) autores.
 - c. El nombre del departamento (s) o instituciones a quienes se les atribuye el trabajo.
 - d. Nombre y dirección electrónica del autor a quien se le puede solicitar separatas o aclaratorias en relación con el manuscrito.
 - e. La fuente que ha permitido auspiciar con ayuda económica: equipos, medicamentos o todo el conjunto.
 - f. Debe colocarse la fecha en la cual fue consignado el manuscrito para la publicación.
 4. La segunda página contiene un resumen en español y su versión en inglés, cada uno de los cuales tendrá un máximo de 150 palabras. En ambos textos se condensan: propósitos de la investigación, estudio, método empleado, resultados (datos específicos, significados estadísticos si fuese posible) y conclusiones. Favor hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio o de las observaciones. Inmediatamente después del resumen, proporcionar o identificar como tales: 3-10 palabras claves o frases cortas que ayuden a los indexadores en la construcción de índices cruzados de su artículo y que puedan publicarse con el resumen, utilice los términos del encabezamiento temático (Medical Subject Heading) del Index Medicus, cuando sea posible.
 5. En cuanto al texto, generalmente debe dividirse en: introducción, materiales y métodos, resultados y discusión.

6. Agradecimientos, sólo a las personas que han hecho contribuciones reales al estudio.

7. Las referencias bibliográficas serán individualizadas por números arábigos, ordenados según su aparición en el texto. La lista de referencias bibliográficas llevarán por título "Referencias Bibliográficas" y su ordenamiento será según su orden de aparición en el texto.

Las citas de los trabajos consultados seguirán los requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas Biomédicas, versión publicada en: Ann Intern Med. 2006; 126(36): 1-47, www.icmje.com. No se aceptarán trabajos que no se ajusten a las normas.

8. Tablas: En hoja aparte cada tabla, mecanografiada a doble espacio; no presentar tablas fotográficas; enumere las tablas correlativamente y proporcione un título breve para cada una; dé a cada columna un encabezamiento corto o abreviado; coloque material explicativo en notas al pie de la tabla y no en el encabezamiento; explique en notas al pie de la tabla las abreviaturas no estandarizadas usadas en cada tabla; identifique claramente las medidas estadísticas de las variables tales como desviación estándar y error estándar de la medida; no use líneas horizontales ni verticales: citar cada tabla en orden correlativo dentro del texto; citar la fuente de información al pie de la tabla si ésta no es original.

9. Ilustraciones: Deben ser de buena calidad; entregarlas separadas; las fotos, en papel brillante con fondo blanco, generalmente 9 x 12 cm. Las fotografías de especímenes anatómicos, o las de lesiones o de personas, deberán tener suficiente nitidez como para identificar claramente todos los detalles importantes. En caso de tratarse de fotos en colores, los gastos de su impresión correrán a cargo del autor(s) del trabajo. Lo mismo sucederá con las figuras que superen el número de cuatro.

Todas las figuras deberán llevar un rótulo engomado en el reverso y en la parte superior de la ilustración indicando número de la figura, apellidos y nombres de los autores. No escribir en la parte posterior de la figura. Si usa fotografía de personas, trate de que ésta no sea identificable o acompañarla de autorización escrita de la misma. Las leyendas de las ilustraciones deben ser mecanografiadas a doble espacio en página aparte y usar el número que corresponde a cada ilustración. Cuando se usen símbolos y fechas, números o letras para identificar partes en las ilustraciones, identifíquelas y explíquelas claramente cada una en la leyenda. Si se trata de microfotografía, explique la escala e identifique el método de coloración.

10. Envíe un original y dos copias impresas en un sobre de papel grueso, incluyendo copias fotográficas y figuras entre cartones para evitar que se doblen, simultáneamente envíe una versión electrónica en disquete, indicando el programa de archivo. Las fotografías deben venir en sobre aparte. Los originales deben acompañarse de una carta de presentación del autor en la que se responsabiliza de la correspondencia en relación a los originales. En ella debe declarar que conoce los originales y han sido aprobados por todos los autores; el tipo de artículo presentado, información sobre la no publicación anterior en otra revista, congresos donde ha sido presentado y si se ha usado como trabajo de ascenso.

Acuerdo de asumir los costos de su impresión en caso de fotos a color, autorización para reproducir el material ya publicado o ilustraciones que identifiquen a personas.

11. Los artículos a publicarse, pueden ser: originales, revisiones, casos clínicos, y cartas al editor.

12. Cuando se refiere a originales, queda entendido que no se enviará artículo sobre un trabajo que haya sido publicado o que haya sido aceptado para su publicación en alguna parte.

13. Todos los trabajos serán consultados por lo menos por dos árbitros en la especialidad respectiva.

14. La Revista Latinoamericana de Hipertensión, no se hace solidaria con las opiniones personales expresadas por los autores en sus trabajos, ni se responsabiliza por el estado en el que está redactado cada texto.

15. Todos los aspectos no previstos por el presente reglamento serán resueltos por el Comité Editorial de la Revista.

16. La revista apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, solamente se aceptarán para publicación, a partir de 2007, los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayo Clínicos validados por los criterios establecidos por OMS e ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE. El número de Identificación se deberá registrar al final del resumen.

A

Alteraciones en la actividad biológica del óxido nítrico asociadas con la hipertensión sensible al sodio y con la obesidad

206

Anna B. Alfieri¹, Irene S Hoffmann¹, Carmen M. Roa¹ y Luigi X Cubeddu²

¹Centro para la Detección y el Tratamiento de los Factores Silentes de Riesgo Cardiovascular (SIL-DETEC), Unidad de Farmacología Clínica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela; ²Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Health Professions Division, NOVA Southeastern University (NSU), Fort Lauderdale, Florida, USA.

Autor para correspondencia: Dra. Anna B. Alfieri. Profesora Titular, Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia, UCV. Telf (0212) 6052761 Apoyos Institucionales: Los resultados de nuestro grupo publicados en el presente artículo fueron realizados con fondos provenientes de los siguientes proyectos: IIF-05/2005, CDCH 06.00.6247.2008 y LOCTI FF-003 (asignados a ABA) y CDCH 06.00.6248.2006, PG06.006513.2006 y LOCTI FF-002 (asignados a IHS).

Recibido: 01/11/2008

Aceptado: 24/11/2008

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares y metabólicas producen una alta morbi-mortalidad por lo cual su prevención es fundamental. Por esto se funda el "Centro para la Detección y Tratamiento de Factores Silentes de Riesgo Cardiovascular", cuyo objetivo es el estudio, detección y tratamiento precoz de factores para dichas enfermedades, con especial interés la hipertensión sal sensible, y la disfunción endotelial.

Se ha demostrado que el manejo de la sal y el azúcar por el organismo puede modificarse por alteraciones de la función endotelial y de la producción de óxido nítrico. En relación a esto, nuestros estudios han demostrado que a) la ingesta elevada de sodio inhibe la producción del óxido nítrico, revertiéndose con la reducción de la ingesta de sal; b) en sujetos obesos, la reducción de adiposidad central y la corrección de alteraciones metabólicas corrige la sensibilidad a la sal, disminuye la presión arterial y restablece la bioactividad del óxido nítrico.

Anna B. Alfieri. E-mail: anna.alfieri@ucv.ve

Abstract

Cardiovascular and metabolic diseases produce high morbidity/mortality, so its prevention is essential. For this reason it was founded the Center for the Diagnosis and Treatment of Silent Cardiovascular Risk Factors, whose goal is to provide the early detection and treatment of silent risk factors, with special interest in salt-sensitive hypertension, endothelial dysfunction and nitric oxide metabolism.

It has been shown that the handling of salt and glucose by the body can be modified by endothelial dysfunction and alterations in nitric oxide production. In this regard, our studies have shown that a) a high intake of sodium inhibits the production of nitric oxide, which is restored by the reduction of salt intake, and b) in obese subjects, reduction of central adiposity and correction of metabolic abnormalities corrects salt sensitivity, lowers blood pressure and restores the bioactivity of nitric oxide.

Palabras Claves: óxido nítrico, sensibilidad a la sal, factores de riesgo cardiovascular.

Las enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión arterial y la enfermedad vascular aterosclerótica, junto con las alteraciones del metabolismo de la glucosa y la insulina, se cuentan entre las principales causas de morbi-mortalidad en los países occidentales y se asocian a gastos importantes en el área de la salud^{1,2}. Es un hecho comprobado que la prevención es fundamental para evitar la enfermedad cardiovascular y metabólica, ya que sus síntomas aparecen en etapas avanzadas, momento en el cual resulta difícil su curación o regresión²; conscientes de ello se funda el "Centro para la Detección y Tratamiento de Factores Silentes de Riesgo Cardiovascular y Metabólico", el cual funciona en la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la UCV. El gran objetivo del Centro es el estudio, la detección y el tratamiento precoz de factores que en forma silente aumentan el riesgo a desarrollar las enfermedades arriba mencionadas, con especial interés en investigar el problema de la hipertensión sal sensible, la disfunción endotelial, la obesidad y su relación con la insulina, la glucosa y el óxido nítrico.

Cloruro de sodio y glucosa

El cloruro de sodio y la glucosa son elementos fundamentales para la vida, por lo que requieren de una fina regulación, a fin de mantener un balance normal en el organismo. Cada vez hay más evidencia que existen interacciones importantes en el manejo de ambas moléculas por parte del organismo; se ha reportado que la insulina puede jugar un papel importante en el control del balance del sodio; por ejemplo, los niveles elevados de insulina aumentan en forma directa la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal, y también indirectamente, vía activación del sistema simpático^{3,4}. En consecuencia, es factible que pacientes con hiperinsulinemia presenten anomalías en el manejo del cloruro de sodio, al variar su ingesta de sal. Desde hace medio siglo se conoce la relación directa entre el consumo de sal, el incremento de la presión arterial (PA) y el riesgo de enfermedad cardiovascular^{5,6}. Diferentes estudios epidemiológicos han comparado los niveles de presión arterial sistólica en poblaciones con ingestas bajas y altas en sal. Los resultados han demostrado que existe una mayor incidencia de hipertensión arterial y de patologías cardiovasculares, en poblaciones que consumen alta cantidad de sal⁷⁻⁹. Varios estudios de migración apoyan dichos resultados; por ejemplo, los sujetos provenientes de poblaciones con dietas tradicionalmente bajas en sal experimentaron incrementos significativos de sus cifras tensionales al migrar a zonas urbanas, donde su ingesta de sal fue mayor y comparable a la de los países occidentales^{10,11}.

La literatura reporta que cerca de un 50% de los pacientes con hipertensión arterial y de un 30% de los sujetos normotensos, son sensibles a los cambios en la ingesta de sal

(o "sal sensibles", SS)¹²; esta sensibilidad se manifiesta como aumentos de su presión arterial media (PAM) de al menos 10 mm Hg durante una dieta de sal de 200 meq/d (alta sal) en comparación con su PAM durante una dieta de solo 10-20 mEq/d de sal (baja sal). Por otra parte, se considera que un sujeto es "sal resistente" (SR) cuando su PAM experimenta cambios menores de 3 mm Hg al ser sometido a una dieta alta en sal, como la antes descrita^{12,13}. Es un hecho que, en comparación con los sujetos hipertensos-SR, los individuos hipertensos-SS tienen mayores incrementos de presión arterial con la edad, tienen una mayor incidencia de hipertrofia ventricular izquierda y de microalbuminuria, así como mayores niveles de marcadores de lesión endotelial y de eventos cardiovasculares fatales y no fatales¹³. Específicamente en la población venezolana aparentemente sana nosotros hemos demostrado que la incidencia de sujetos SS oscila alrededor del 26%, y el porcentaje de sujetos SR es aproximadamente del 30%¹⁴.

La asociación entre la sensibilidad a la sal y la resistencia a la insulina se ha observado tanto en sujetos normotensos como en hipertensos. En efecto, jóvenes normotensos-SS responden con hiperinsulinemia cuando se exponen a una carga oral de glucosa, a pesar de tener valores normales de glucosa e insulina en ayunas¹⁵. Dicha anomalía en el metabolismo de la glucosa parece agravarse cuando la ingesta de sal aumenta, presentándose un mayor grado de hiperinsulinemia asociadas a glicemias significativamente altas, con curvas de tipo diabéticas¹⁶. En forma similar, cuando los sujetos hipertensos-SS reciben una carga oral de glucosa reaccionan con hiperinsulinemia, cosa que no le sucede a los sujetos hipertensos-SR¹⁷.

Sensibilidad a la sal y óxido nítrico

Para entender cabalmente la asociación existente entre el manejo alterado de la sal y el azúcar en algunos sujetos¹⁵⁻¹⁷ es importante considerar otros factores, tales como la alteración de la función endotelial y de la producción de mediadores, como el óxido nítrico (NO). Hoy en día se acepta que el NO es la sustancia producida por el endotelio con mayor importancia en el control del tono vascular¹⁸, y varios estudios sugieren que los vasos de resistencia se mantienen dilatados por la liberación continua de NO por parte del endotelio^{18,19}. Debido a esto, puede suponerse que una falla en la liberación continua de NO pueda producir hipertensión.

Fue de nuestro interés evaluar si la producción de NO (cuantificada indirectamente mediante la medición de sus únicos metabolitos urinarios, nitratos y nitritos) se modifica en los sujetos SS durante los cambios en la ingesta de sodio (dietas altas y bajas en sal). Fuimos capaces de demostrar que en los sujetos SS, la excreción urinaria de metabolitos del NO durante la ingesta alta en sal fue 45% menor que la excreción durante la dieta baja en sal ($p < 0.001$) (Fig. 1). En dichos sujetos la PAM disminuyó y la excreción de metabolitos del NO aumentó significativamente ($p < 0.001$) cuando fueron sometidos a la dieta baja en sal. En los individuos SR, los cambios en la ingesta de sal no se asoció

con cambios en PA o con modificaciones de la excreción urinaria de metabolitos del NO¹⁴. Estos resultados nos permitieron sugerir que la carga de sal no modifica la excreción urinaria de los metabolitos del NO en los sujetos SR, pero sí lo hace en modo significativo en los sujetos SS, quienes excretan menores niveles de metabolitos urinarios del NO durante la dieta alta en sal. Al pasar de una ingesta alta a una ingesta baja en cloruro de sodio, los sujetos SS incrementan la producción de NO, sugiriendo que en dichos sujetos la alta sal (o el incremento en la PA producido por la alta sal) frena reversiblemente la producción del NO, lo cual se corrige al reducir la ingesta de sal¹⁴. Adicionalmente, estos resultados, junto con evidencia publicada por otro grupo²⁰ nos permite proponer que existe una importante interacción entre la hiperinsulinemia, la hiperglicemia, la disfunción endotelial y la sensibilidad a la sal, y aunque se han propuesto diversas teorías para explicar esta relación, actualmente se desconoce el mecanismo fisiopatológico preciso por el cual se producen estas asociaciones, ni cual es la secuencia de las mismas. Algunos estudios señalan que la hiperinsulinemia aguda ejerce un poderoso efecto antinatriurético que persiste aun durante la hiperinsulinemia crónica asociada con obesidad, a pesar de la resistencia periférica de los tejidos a la acción de la insulina^{14,21}. En este caso, el papel del NO en la modulación renal del manejo de sodio es determinante; el mecanismo de incremento de la producción de NO al aumentar la cantidad de sodio en el organismo sería el modo directo para facilitar la natriuresis; esta habilidad parece estar alterada en los sujetos SS.

se conocen en la vía sintética de neurotransmisores. Se han descrito varios polimorfismos genéticos que producen cambios en la actividad de la NOS endotelial (eNOS, isoforma constitutiva); en relación con esto, nuestro grupo estudió en una población venezolana aparentemente sana, la prevalencia de dos polimorfismos de eNOS asociados a riesgo cardiovascular^{24,25}. Se estudiaron el polimorfismo de la variante Glu298Asp sobre el exon 7, y el de la variante 4a/b, que conlleva a cambios en el número de secuencias repetitivas en el intron 4, asociándolos con niveles de metabolitos del NO y con la PA de los sujetos²⁶.

La prevalencia de ambos polimorfismos en la población venezolana estudiada fue similar a la descrita para los caucásicos, pero significativamente diferente de aquella que se presenta en afro-americanos o japoneses^{27, 28}. El genotipo 4a/b se asoció con niveles reducidos de metabolitos del NO (25% de reducción) (Fig. 2), mayores cambios de presión arterial asociada a la ingesta de sodio (9.0 vs.4.8 mmHg, P<0.05), mayor prevalencia de sensibilidad a la sal (39% en los 4a/b y 27 % en los 4b/b; P<0.05), y con mayores niveles de LDL-colesterol. Por otra parte, el polimorfismo Glu298Asp solo estuvo positivamente asociado con sobrepeso, LDL-colesterol y triglicéridos elevados, sugiriendo que el polimorfismo 4a/b podría ser un factor de susceptibilidad genética para los cambios de PA asociados a la ingesta de sal y para el control genético de la producción de NO²⁶. Estudios como estos, realizados en nuestra población, contribuirán a entender con mayor claridad la incidencia de enfermedades cardiovasculares y aportarán información útil sobre posibles estrategias terapéuticas, adecuadas a la nuestros pacientes.

Figura 1

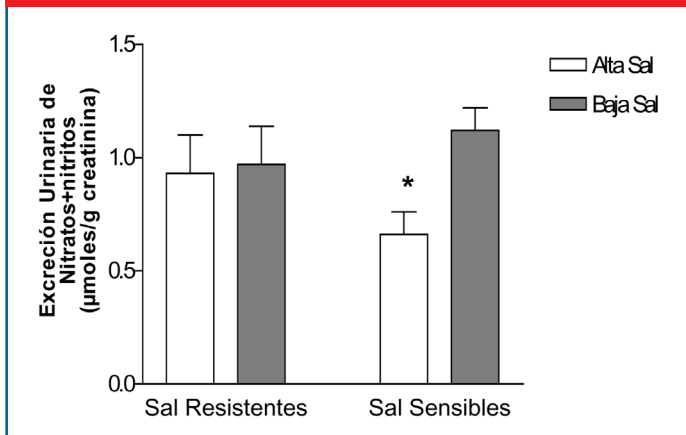


Figura 1: Cambios en la excreción urinaria de metabolitos del NO, en sujetos Sal-Sensibles (SS) y Sal-Resistentes (SR), después de una semana de ingesta alta o baja en sal (14). Estadísticamente significativo a * P<0.05

Es importante recordar que el NO se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina, por acción de la enzima sintasa del NO (NOS); hasta el momento han sido identificadas 3 isozimas de la NOS: dos constitutivas (cNOS) y una inducible (iNOS)^{22,23}. Debido a la naturaleza gaseosa del NO, este no puede ser almacenado intracelularmente para ser posteriormente liberado; en consecuencia, la regulación de la actividad las enzimas que catalizan su síntesis es determinante y su regulación está entre las más especializadas que

Figura 2

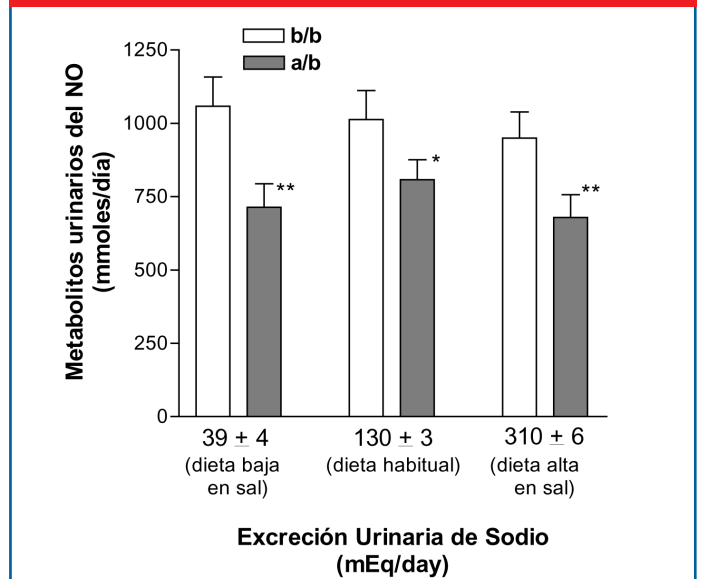


Figura 2: Polimorfismo eNOS 4a/b y excreción urinaria de metabolitos del NO. Cambios en la excreción de metabolitos del NO de los sujetos, agrupados según el tipo de polimorfismo eNOS 4a/b, durante tres diferentes niveles de ingesta de sal (26). Estadísticamente significativo entre 4b/b and 4a/b a * P<0.05 y a ** P<0.01.

Adicionalmente a una síntesis alterada de NO, debido a la presencia de polimorfismos como los descritos, la biodisponibilidad del NO puede verse alterada por otros motivos; por ejemplo, recientemente han aparecido estudios sobre otra molécula relacionada con el sistema del NO, la NG, (NG'-dimetilarginina o dimetilarginina asimétrica; ADMA, en inglés). Esta molécula es un inhibidor endógeno de la eNOS²⁹. Se han reportado niveles elevados de ADMA en pacientes diversas patologías asociadas a disfunción endotelial; por ejemplo, en sujetos con hipercolesterolemia²⁹, en pacientes nefróticas en fase terminal, en individuos con resistencia a la insulina³⁰ y se ha concluido que el ADMA podría ser un predictor de riesgo cardiovascular³¹. Recientemente, nuestro grupo demostró un incremento en los niveles de ADMA en pacientes con sobrepeso/obesidad, con presión arterial sensible al sodio y niveles elevados de LDL; en esos sujetos, los niveles altos de ADMA se asociaron con menores niveles de NO (Tabla 1)³².

Tabla 1

	Sal Resistentes, SR (N=25)	Sal-Sensibles, SS (N=23)
NO en AS (mol/mgCr)	0.98±0.2	0.65±0.15#
NO en BS (mol/mgCr)	1.0±0.2	1.1±0.2
ADMA en AS (mmol/mL)	19.6±2.8	27.7±3.1#
ADMA en BS (mmol/mL)	19.9±2.6	24.7±2.3

Concentraciones urinarias de NO (nitros+nitritos) y de ADMA en sujetos SR y SS, durante las dietas alta en sodio (AS) o baja en sodio (BS) (32).

Obesidad, hipertensión arterial sal sensible y óxido nítrico

La obesidad es la causa más común de PA elevada. Sin embargo, no todos los obesos son hipertensos, ni la pérdida de peso disminuye la PA en todos los sujetos. Una mayor sensibilidad a la sal puede ser una de las razones por la cual los individuos obesos tienen una prevalencia aumentada de hipertensión arterial. La adiposidad haría a la persona más sensible a la sal y esto podría ser revertido con la reducción de dicha adiposidad. Se ha postulado que la obesidad y sus alteraciones metabólicas asociadas podrían, entre otras cosas producir daño del endotelio renal con alteraciones de la bioactividad del NO, lo cual se traduciría en retención alterada de sodio y sensibilidad a la sal³³.

Se sabe que los cambios en el estilo de vida y el uso de metformina reducen la adiposidad central, la PA y la actividad simpática, mejorando también la sensibilidad a la insulina y la función endotelial^{33,34}. En relación con esto, recientemente estudiamos el papel de factores de riesgo cardiovascular adquiridos en la patogénesis de la sensibilidad a la sal, investigando si el tratamiento de la obesidad y de las alteraciones metabólicas relacionadas corrige la sensibilidad a la sal y mejora la producción de NO³⁵. Un grupo de 45 sujetos con sobrepeso y obesidad

(Índice de masa corporal, IMC, entre 27-35 kg/m²) fueron sometidos a un programa de 12 meses de duración, que incluía restricción dietética, ejercicio aeróbico y tratamiento farmacológico con metformina. A todos los sujetos se les evaluó su sensibilidad a la sal al inicio y al final del programa.

Corroborando nuestras previas observaciones¹⁴, los cambios de PA experimentados por los sujetos SS durante la prueba inicial de sensibilidad a la sal se acompañaron con niveles significativamente reducidos de NO. Al finalizar el periodo del programa se observaron reducciones comparables de peso (8-10%), triglicéridos (25%), y niveles de insulina en ayunas (40%), tanto en sujetos SS como en SR. En los individuos SS la intervención redujo la PAS/PAD en 8.8/6.1 mmHg y la excreción urinaria de albumina en un 63%. El programa de tratamiento de 12 meses de duración también fue capaz de corregir esta excreción reducida de metabolitos del NO observada en los individuos SS durante la alta sal³⁵. En los sujetos SR, a pesar de haber experimentado una reducción de peso comparable a la de los SS, no se observaron cambios significativos de PA; esta ausencia de cambios de PA fue observada también en aquellos sujetos SR con cifras tensionales >130/95, descartando la posibilidad de que un nivel de PA normal inicial impidiera observar disminuciones adicionales. En los individuos SR tampoco se produjeron cambios en la albuminuria, ni en excreción de metabolitos del NO, indicando que la reducción de la PA inducida por el programa de cambios en el estilo de vida/metformina está determinada por el fenotipo SR/SS³⁵.

Anteriormente, solo un estudio había evaluado el efecto de la pérdida de peso sobre la sensibilidad a la sal³⁶. Rocchini y colaboradores demostraron, en adolescentes obesos, que la reducción de peso (8% del peso basal) lograda a través de un programa de 20 semanas de restricción calórica fue capaz de corregir sensibilidad a la sal. Estas dos observaciones^{35,36} indican que los factores corregibles adquiridos juegan un papel importante en la patogénesis de la sensibilidad a la sal asociados a la obesidad. Cabe hacer algunas consideraciones adicionales; los sujetos con fenotipo de la SS eran en promedio 8 años más viejos que aquellos que expresaban el fenotipo SR, lo cual podría hacernos pensar que los obesos SR pueden en SS si se evalúan varios años después; lo interesante sería determinar cuantos años con sobrepeso/obesidad hacen disparar el fenotipo SS. El hecho de que la intervención haya convertido a los sujetos SS en SR, sugiere que por lo menos en algunas personas estos fenotipos son intercambiables, y que posiblemente los sujetos SS fueron SR cuando eran delgados y más jóvenes. Es decir, que los factores adquiridos (como la obesidad) puede, en algunas personas, producir aumento de la PA debido al desarrollo de sensibilidad a la sal. La interacción de factores, tales como la duración de la obesidad, la presencia o no de inflamación y/o disfunción endotelial, y de la predisposición genética (genotipo SR vs SS), entre otros, requiere más investigación.

Los resultados obtenidos en los diversos estudios conducidos por nuestro grupo en relación a la hipertensión sensible al sodio y su relación con el NO nos permiten concluir que:

- a) la ingesta elevada de sodio inhibe la producción del NO en sujetos SS; este efecto se revierte con la reducción de la ingestión de sal.
- b) en sujetos obesos, la reducción de adiposidad central y la corrección de alteraciones metabólicas asociadas es capaz de corregir la sensibilidad a la sal y por lo tanto, de disminuir la PA en los individuos SS. También restablece la bioactividad normal del NO.
- c) Polimorfismos genéticos o excesiva producción de inhibidores endógenos del NO podrían contribuir a esos efectos observados en los sujetos SS.

Referencias

1. Pyorala K, Uusitupa M, Laakso M, Siitonen O, Niskanen L, Rönnemaa T. Macrovascular complications in relation to hyperinsulinemia in non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabete Metab.* 1987;13:345-349.
2. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, Bonati PA, Bergonzani M, Gnudi L, Passeri M, et al.: Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *New Eng J Med.* 1989; 320:702-706.
3. Nizet A, Lefebvre P, Crabbe J. Control by insulin of sodium, potassium and water excretion by the isolated dog kidney. *Pflugers Arch.* 1971; 323:11-20.
4. De Fronzo RA, Goldberg M, Agus ZS. The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest* 1976; 58:85-90.
5. Dahl, L.K., Love RA. Etiological role of sodium chloride intake in essential hypertension in humans. *J. Am. Med. Assoc.* 1957;164:397
6. Dahl, L.K. Possible role of salt intake in the development of essential hypertension. En: *Essential Hypertension: An International Symposium.* Springer-Verlag, Heidelberg, Federal Republic of Germany, 1960. Pp. 53-65
7. Page LB, Damon A, Moellering RC Jr. Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. *Circulation.* 1974; 49(6):1132-1146.
8. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening in one million Americans. *JAMA.* 1978; 240: 1607-10.
9. Elliot P. Observational studies of salt and blood pressure. *Hypertension.* 1990;17(1 Suppl):i3-8.
10. Forte JG, Miguel JM, Miguel MJ, de Padua F, Rose G. Salt and blood pressure: a community trial. *J Hum Hypertens.* 1989; 3(3):179-184.
11. Carvalho JJ, Baruzzi RG, Howard PF, Poulter N, Alpers MP, Franco LJ, Marcopito LF, Spooner VJ, Dyer AR, Elliott P. Blood pressure in four remote populations in the INTERSALT Study. *Hypertension* 1989; 14(3):238-246.
12. Campese VM. Salt sensitivity in hypertension: renal and cardiovascular implications. *Hypertension.* 1994; 23:531-550.
13. Morimoto A, Uzu T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet.* 1997; 350: 1734-1737.
14. Cubeddu LX, Alfieri AB, Hoffmann IS, Jimenez E, Roa CM, Cubeddu R, Palermo C, Baldonado RM. Nitric oxide and salt sensitivity. *Am. J. Hypertension.* 2000; 13(9): 973-979
15. Sharma M, Schorr U, Distler A. Insulin resistance in young salt-sensitive normotensive subjects. *Hypertension.* 1993; 21:273-279.
16. Sharma AM, Ruland K, Spies KP, Distler A. Salt sensitivity in young normotensive subjects is associated with a hyperinsulinemic response to oral glucose. *J Hypertension.* 1991; 9:329-335.
17. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari G, Campese VM. Clustering of cardiovascular risk factors in salt-sensitive patients with essential hypertension: role of insulin. *Amer J Hypertension.* 1996; 9:24-32.
18. Berrazueta JR. Implicaciones del óxido nítrico en la fisiopatología y la terapéutica de la hipertensión arterial. En: *La vía de L-arginina: óxido nítrico, de su descubrimiento a sus aplicaciones clínicas.* P.Lopez-Jaramillo, Editor. Ediciones Científicas. Quito. 1995; pp 51-88
19. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 1991; 43:109-142.
20. Kingwell BA, Formosa M, Muhlmann M, Bradley SJ, McConell GK. Nitric oxide synthase inhibition reduces glucose uptake during exercise in individuals with type 2 diabetes more than in control subjects. *Diabetes.* 2002; 51(8):2572-2580.
21. Sekiguchi F, Yamamoto K, Matsuda K, Kawata K, Negishi M, Shinomiya K, Shimamura K, Sunano S. Endothelium-dependent relaxation in pulmonary arteries of L-NAME-treated Wistar and stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Smooth Muscle Res.* 2002; 38(4-5):131-144.
22. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993; 329(27):2002-2012.
23. Lamas S, Pérez-Sala D, Moncada S. Nitric oxide: from discovery to the clinic. *Trends Pharmacol Sci.* 1998; 19(11):436-438.
24. Jachymova M, Horký K, Bultas J, Kozich V, Jindra A, Peleska J, Martásek P. Association of the Glu298Asp polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene with essential hypertension resistant to conventional therapy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 284(2):426-430.
25. Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N, Yoshimura M, Shimasaki Y, Nakayama M, Kamitani S, Harada M, Ishikawa M, Kuwahara K, Ogawa E, Hamanaka I, Takahashi N, Kaneshige T, Teraoka H, Akamizu T, Azuma N, Yoshimasa Y, Yoshimasa T, Itoh H, Masuda I, Yasue H, Nakao K. 1998. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension.* 1998; 32:3-8.
26. Hoffmann IS, Tavares de Melo R, Castejon, AM; Alfieri AB y Cubeddu LX. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism, nitric oxide production, cardiovascular risk factors and salt sensitivity in normotensive Hispanics. *J. Hum. Hypert.* 2005; 19(3): 233-240
27. Hooper WC, Lally C, Austin H, Benson J, Dilley A, Wenger NK, Whitsett C, Rawlins P, Evatt BL. The relationship between polymorphisms in the endothelial cell nitric oxide synthase gene and the platelet GPIIb gene with myocardial infarction and venous thromboembolism in African Americans. *Chest.* 1999;116(4):880-886.
28. Shoji M, Tsutaya S, Saito R, Takamatu H, Yasujima M.. Positive association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism with hypertension in northern Japan. *Life Sci.* 2000; 66(26):2557-2562.
29. Chan JR, Boger RH, Bode-Boger SM, Tangphao O, Tsao PS, Blaschke TF, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(4):1040-1046.
30. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA.* 2002;287(11):1420-1426.
31. Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J, Laaksonen R. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet.* 2001;358(9299):2127-2128.
32. Alfieri AB, Jiménez R, Hoffmann IS, Roa CM, García R y Cubeddu LX. Niveles de ADMA en sujetos con diversos grados de sensibilidad a la sal: efectos de la ingesta de sodio. Libro de Resúmenes XII Jornadas Científicas de la Facultad de Farmacia UCV, Caracas Oct-Nov 2006
33. Rocchini AP. Obesity hypertension. *Am J Hypertension.* 2002; 15: 505-525.
34. Eriksson MK, Westborg CJ, Eliasson MC. A randomized trial of lifestyle intervention in primary healthcare for the modification. *Scand J Public Health.* 2006;34(5):453-461
35. Hoffmann IS, Alfieri AB, Cubeddu LX. Salt-resistant and salt-sensitive phenotypes determine the sensitivity of blood pressure to weight loss in overweight/obese patients. *J Clin Hypertens.* 2008;10(5):355-361.
36. Rocchini AP, Key, Bondie D, Chico R, Moorehead C, Katch V, Martin M.. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989; 321:580-585.

Arepas made from β -Glucans enriched Corn Flour produced low metabolic responses in healthy subjects

Souki-Rincón Aida, MSc,^{1,2} Almarza Johan, MD,¹ Mengual Edgardo, MD,^{1,3} Cano-Peñaloza Raquel, MD,¹ Fuenmayor Edgar, MD,¹ Aguirre Miguel, MD,¹ Araujo Silvia, MSc,² Reyna-Villasmil Nadia, MSc,¹ Cano-Ponce Climaco, PhD,¹ Inglett George E, MD,⁴ Zafar H Israili, PhD,⁵ Hernández-Hernández R, MD,⁶ Velasco Manuel MD, PhD⁷

¹Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas Dr. Félix Gómez, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

²Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad de Zulia. Maracaibo-Venezuela.

³Instituto de Investigaciones Biológicas. Facultad de Medicina, Universidad de Zulia. Maracaibo-Venezuela.

⁴USD A-ARS, National Center for Agricultural Utilization Research, Cereal Products and Food Science Research Unit, Peoria, IL

⁵Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA

⁶Unidad de Farmacología Clínica e Hipertensión, Escuela de Medicina,

Universidad Centro-Occidental "Lisandro Alvarado" Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela.

⁷Unidad de Farmacología Clínica, Escuela de Medicina Vargas, La Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Corresponding Author: Aida Souki-Rincón, MSc. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Avenida 20 Sector Paraíso, Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela.

Recibido: 01/11/2008

Aceptado: 24/11/2008

Abstract

Corn is one of the most important cereals for the nutrition of large groups of the Latin American population and arepa is a very popular corn-based food preparation. In order to study the arepa consumption effects on glucose and insulin response when β -glucans were added to this preparation, three different meals (white bread, corn flour arepa and arepa with β -glucans) were served as breakfast to fourteen young subjects in random order after an overnight fast, to determine basal and postprandial glucose and insulin levels. One way ANOVA test was carried out to compare glucose and insulin responses between test meals and between basal and postprandial (glucose and Insulin) levels of each meal. Ingestion of white bread and corn arepa increased postprandial insulin 70.1% and 51.8% respectively, but β -glucan arepa increased only 16% postprandial insulin levels, neither white bread and corn arepa nor β -glucan arepa increased significantly postprandial plasma glucose. In conclusion this study shows that by addition of β -glucan, to corn products like arepa reduces glucose and insulin response.

Key Word: Insulin response, Glucose response, β -glucans, Arepa, precooked flour

Souki-Rincón Aida, Email:soukiaida@cantv.net

Introduction

Results from a relatively large number of surveys show that corn (*Zea mays*) is one of the most important cereal grains for the nutrition of large groups of the Latin American population, particularly for Mexico, Central America, Colombia and Venezuela. In South America is consumed in a number of ways as a decorticated, degermed precooked flour which is mainly used to make arepas. In Venezuela the consumption of precooked corn flour per capita was 80 g/d for the total population in 1994¹. Arepas are staple Venezuelan food and the most common food item; they are a special corn bread that substitutes white wheat bread. The chemical composition of the arepa shows low fibre (less than 2%) content, high carbohydrates (40.5-37%), high available starch (35-37%) with high amilopectina content^{2,3}. This composition makes the arepa a very high digestible preparation.

The rate of digestion and absorption of different carbohydrates has differing effects on the postprandial rise of blood glucose and insulin levels. The absorption of carbohydrates is affected by many factors, such as the composition of the grain, particle size, amount and type of fibre, viscosity, availability of starch, amylopectin and amylose content and cooking/preparing methods⁴⁻⁶. The amylose to amylopectin ratio is very important aspect to be consid-

ered because it is one of the factors been used to explain the differences observed, between glucose and insulin responses to various starchy foods. This ratio in most cereal starches is about 20:80⁷⁻⁹. Behall et al. in 1989 and Amelsoort and Weststrate in 1992, have indicated that higher amylose content is accompanied by a lowered metabolic response^{10,11}. Results from in vitro studies show that a possible mechanism for lowered metabolic responses to high amylose starch is a lowered rate of amylolysis. The cause for reduced enzyme availability of starch in high amylose products is not clear, but could be related to the tendency of amylose to recrystallize or interact with lipids¹².

The glycemic index (GI) is a concept for ranking carbohydrate foods based on their effects on postprandial glycemic response. This is due to different rates of digestion and absorption of the carbohydrates. Low GI foods are those that release glucose to the blood at a slower rate. The therapeutic potential of low GI foods is not only for diabetes but also for dyslipidemia and prevention of type 2 diabetes mellitus¹³⁻²³. Most common starchy foods consumed in the Western diet such as bread, breakfast cereals, and potato products have high GI values and stimulate insulin secretion because the starch in most of these foods is rapidly digested^{6,24,25}. Different studies reveal that the GI for the arepa is superior than 72 with a starch hydrolysis index of 85 however, the arepas made with high amylose corn flour observed lower GI and starch hydrolysis index. The decreased metabolic response elicited by the high amylose corn products seems to be related to a decreased enzymatic digestion rate^{3,12,26}.

On the other hand, a 30–60% reduction in blood glucose peak can be achieved when β -glucans constitute 8–10% of the carbohydrates in cereals^{6,27,28}. β -glucan is linear, unbranched water soluble polysaccharide composed of 1-4-O-linked (70%) and 1-3-O-linked (30%) β -D-glucopyranosyl units. It is found in the cell walls of the bran layer and endosperm fractions of the whole seed of some cereals, like barley and oat grains. Different physiological effects of β -glucan in isolated form or as a constituent of oat and barley products are related to its viscosity. The ingestion of this type of soluble fibre, results in a slower rate of carbohydrate and lipid absorption, high transport of bile acids towards lower parts of the intestinal tract and high excretion of bile acids. Other positive health effects have been attributed to the β -glucans, including reduced plasma total and low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, weight management and improved gastrointestinal function^{6,29,30}.

Taking in account that the arepa is a very popular food preparation in Venezuela which has high glycemic response and the ingestion of this type of food could be a risk factor for the development of diabetes, atherosclerosis, and obesity; the addition of β -glucans, possibly will modify its original metabolic characteristics and it can be used in healthy subjects and also for those which requires a dietetics therapy for the treatment of dislipidemias, diabetes or for prevention of type 2 diabetes mellitus without the transgression of food habits of the patients. Therefore, the aim of this study was to investigate the arepa consumption effects on glucose and insulin response, when β -glucans are added to this preparation.

Formulation design

A corn meal arepa (CA) was prepared by the laboratory staff using a standardize method (64g of flour and 134.4 mL of water) to obtain a 110 g final product with 50 g of carbohydrates, 0.7 g of lipids and 4.6 g of proteins. For this purpose, commercial precooked white corn meal flour with 77.7 carbohydrates, 1.1 lipids and 7.2% of proteins content was used. This preparation was later modify by partial substitution of precooked corn flour for 15, 20 and 30 g of β -glucans (c-trim 20), resulting in three different formulations: Arepa with β -glucans A (BAA), arepa with β -glucans B (BAB) and arepa with β -glucans C (BAC); with 50 g of carbohydrates and 115, 125 and 130 g of weight respectively. The commercial β -glucans (c-trim 20) was supplied by the National Center for Agricultural Utilization Research, Peoria, Illinois. A mixture of corn meal or corn meal with β -glucans and water was prepared, followed by kneading for 5 min until soft dough was achieved. Round breads (arepas) of this mixture were cooked in a special toaster for 7 min and allowed to cool.

Sensory test

In order to select the more accepted formulation a sensory test was carry out. For this purpose a total of 20 untrained panelists were recruited and a 9-point hedonic scale ranging from 1= dislike extremely to 9 = like extremely was used to evaluate overall acceptance of the formulations (arepas)³¹. For the assessment, the arepa samples were placed into plastic cups and coded with 3 digit random numbers. The 3 samples consisting of BAA, BAB and BAC were tested on same days and presented to panelists at random, in order to avoid interaction between samples during the test day. The sensory test was replicated three times on different weeks. Every time the samples were presented with water and paper ballots on a plastic tray. All sensory evaluations were conducted under white fluorescence light at a room temperature of 21 ± 1 °C. Panelists were instructed to consume the whole sample and rinse their mouths with water between samples, to minimize any residual effect.

Subjects

Fourteen healthy medical students between 18 to 22 years old (20.1 ± 1) gave written consent to participate in the study according to the Helsinki ethical guidelines. All subjects were evaluated at the Metabolic and Endocrine Research Center "Dr. Félix Gómez", at the Faculty of Medicine, University of Zulia. A detailed background clinical history (which included family history of heart disease, diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity) was carried out; a physical examination and laboratory test were performed to each patient in order to discard cardiovascular disease possibilities and confirm a healthy state. Height, weight, skinfolds thickness, waist circumference, and blood pressure measurements were carried out as well. Body mass index (BMI) was also determined. Total cholesterol, HDL cholesterol, triacylglycerides and glycemia, of subjects before entering the protocol were normal and were determined using commercial kits (Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnoses Mbh).

LDL cholesterol was calculated by the Friedwald formula³². The bioimpedance (BIA) was performed with a TANITA BIA body fat analyser which incorporates weighing scales as it quantifies weight and bioimpedance (TBF-401, TANITA Co. Tokyo, Japan). For height measuring balance height meter of DETECTO 140 kg balance device was used. Utilization of any medication was an exclusion criteria. Approval of the study was given by the Ethics Committee of the "Dr. Félix Gómez" Research Center at the Universidad of Zulia, Venezuela.

Evaluation of postprandial glucose and insulin responses

Three different meals (white wheat bread, corn flour arepa and arepa with β -Glucans) were served as breakfasts to the fourteen subjects, in random order, after an overnight fast on three separate occasions, with at least a one-week interval. The bread (WB) and the corn flour arepa (CA) were used as references. The arepa with β -glucans (BAB) given to the participants was previously selected (the more accepted formulation from BAA, BAB or BAC). The test meals were fed in order to provide 50 g of carbohydrate and were served with 250 mL of water.

Basal and postprandial blood glucose concentration was determined with a glucose oxidase method (Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnoses Mbh) and ELISA method was used to measurement basal and postprandial insulin levels on serum (DRG Instruments GmbH Germany).

Statistical analyses

All the statistical analyses on the resulting data were carried out using the SPSS software version 10.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) and are shown as arithmetic mean \pm standard deviation (SD). In order to select the more accepted formulation an ANOVA test was used. One way ANOVA test was carry out as well to compare glucose and insulin responses between test meals and between basal and postprandial (glucose and Insulin) levels of each meal (WB, CA and BA). Differences were considered significant when p value was <0.05 .

Results

Chemical composition of the three arepas formulations in which corn flour was partially substituted for 15, 20 and 30 g of c-trim 20 (β -glucans) is shown in Table 1. All the resulting formulations had 50 g of carbohydrates. The 15, 20 and 30 g of c-trim 20 represents 13%, 16% and 23% of the total arepa weigh respectively.

Table 2 presents the mean sensory score defined by panelists for the three formulations (arepas with β -glucans) evaluated. As can be observed was not significant difference between formulation BAA and BAB, but it was significant between BAA and BAC ($p<0.001$) and BAB and BAC ($p<0.001$). These results indicate that both formulations with different amount of β -glucans had the same acceptance by the panelist. The formulation BAB was selected to carry out the evaluation of postprandial glucose and insulin responses on the base of its β -glucans constitution.

Table 1. Chemical composition of the formulations (arepas with β -glucans)

	FORMULATIONS		
	BAA	BAB	BAC
Corn Flour (g)	57.00	54.00	51.00
Carbohydrates (g)*	44.30	41.96	39.60
Lipid (g)*	0.63	0.59	0.56
Proteins (g)*	4.10	3.88	3.67
c-trim 20 (g)	15.00 (13%)	20.00 (16%)	30.00 (23%)
β -glucans (g)**	3.14	4.18	5.23
Carbohydrates (g)**	6.29	8.38	10.48
Lipid (g)**	1.08	1.44	1.80
Proteins (g)**	4.05	5.40	6.75
Total Weigh (g)	115.00	125.00	130.00

BAA= Arepa with β -glucans formulation A

BAB= Arepa with β -glucans formulation B

BAC= Arepa with β -glucans formulation C

*Carbohydrates, lipids and proteins from Corn Flour (from *Tabla de Composición de Alimentos, Venezuela*)³³

** β -glucans, carbohydrates, lipids and proteins from c-trim 20

Table 2. Mean sensory score for formulations acceptance

Formulations	Sensory score
BAA	6.52 \pm 0.8 ^a
BAB	6.02 \pm 1.0 ^b
BAC	3.71 \pm 0.7 ^{ab}

Sensory score are presented as arithmetic mean \pm standard deviation (SD)

Similar letter indicate statistical difference. a, b = $p<0.001$

The anthropometric characteristics and the biochemical parameters of the subjects at the time of entry into the study are shown on Table 3. The daily caloric intake is presented as well, which was adequate to the age, according to the Venezuelan population recommendations³⁴.

Basal blood glucose and serum insulin concentration as well the glucose and insulin levels at postprandial stage after three meals consumption are shown in Table 4. Significant difference was found when postprandial glucose from CA and BAB were compared ($p<0.04$) and between postprandial insulin levels from WB and BAB ($p<0.03$). After the consumption of WB, CA or BAB basal and postprandial plasma glucose were compared but no significant difference was possible to establish however, the insulin levels increased on a significantly way after the WB ($p<0.006$) or CA ingestion ($p<0.001$) but subsequent to the BAB intake not significantly change was observed on insulin levels

Table 3. Baseline Characteristics of the study group

Characteristics/Parameters	Mean \pm SD	(n=14)
Age (years)	20.1 \pm 1.0	
Weigh (kg)	71.0 \pm 7.5	
High (cm)	174.1 \pm 5.7	
BMI (kg/m ²)	23.0 \pm 1.4	
Impedance (Ω)	507.0 \pm 39.3	
Body Fat (%)	14.7 \pm 3.0	
Lean body mass (kg)	58.7 \pm 7.0	
Waist circumference	79.0 \pm 5.2	
Caloric intake (kcal)	2850.6 \pm 230	
Fasting Glucose (mg/dL)	81.0 \pm 8.8	
Postprandial Glucose (mg/dL)	78.0 \pm 7.2	
Total Cholesterol (mg/dL)	143.6 \pm 30.2	
Triacylglycerides (mg/dL)	71.2 \pm 24.0	
HDL cholesterol (mg/dL)	40.2 \pm 5.9	
VLDL cholesterol (mg/dL)	14.2 \pm 4.9	
LDL cholesterol (mg/dL)	89.1 \pm 29.8	
Fasting Insulin (μ U/mL)	14.8 \pm 7.1	
Postprandial insulin (μ U/mL)	31.4 \pm 13.7	

Data are shown as arithmetic mean \pm standard deviation (SD)

Table 4. Postprandial glucose and insulin responses to the three different meals

	White Bread (WB)	Corn Arepa (CA)	β -glucans Arepa (BAB)
n	14	14	14
Fasting Glucose (mg/mL)	81.8 \pm 7.7	81.8 \pm 7.5	87.9 \pm 11.1
Postprandial Glucose (mg/mL)	82.2 \pm 8.1	84.9 \pm 8.4a	82.6 \pm 10.1a
Treatment difference (%)	\uparrow 0.5	\uparrow 3.8	\downarrow 6.0
p	NS	NS	NS
Fasting Insulin (μ U/mL)	13.7 \pm 5.7	13.7 \pm 4.4	11.8 \pm 3.3
Postprandial Insulin (μ U/mL)	23.4 \pm 8.9b	20.8 \pm 9.2	13.7 \pm 2.8b
Treatment difference (%)	\uparrow 70.1	\uparrow 51.8	\uparrow 16.1
p	<0.006	<0.001	NS

Data are shown as arithmetic mean \pm standard deviation (SD)

Treatment difference (%) = [(postprandial \times 100/fasting) - 100]

Postprandial represents the mean of absolute value in 2 hours

NS= No significant difference was observed

Similar letter indicate statistical difference (a= p<0.04; b= p<0.03)

Discussion

The postprandial insulin response to a β -glucans (BAB) intake was lower than the response observed to WB with similar amount of available carbohydrate. Postprandial glucose response to a BAB meal was also lower than to a CA meal. On the other hand, the insulin level enhance after ingestion of BAB was only 16% and the insulin level at postprandial stage was not significantly different when was compared with the basal level. However, the observed increase on insulin after WB and CA consumption was 70.1% and 51.8% respectively and in both cases, the levels detected at postprandial stage were significantly differ-

ent to the basal levels. These results are similar to the ones of Behall et al.; who in two separate studies found that consumption of β -glucans improves postprandial plasma glucose and insulin responses in men and women^{35,36}. In turn, Makelainen et al. testing four different products with three different amounts of β -glucan, obtained the same result in glucose and insulin responses⁶. Yokoyama et al. also reported a lower glucose and insulin response to a paste enriched with β -glucans³⁷.

The improvement on insulin response could suggest that fibre present on BAB slowed down the carbohydrates absorption in the intestine and the release of glucose into the bloodstream. Relating to this, Battilana et al. stated that after a meal containing β -glucans, the absorption of carbohydrates is decreased or delayed, conclusion that was supported by results of Lifschitz et al^{30,38}. Water-soluble β -glucans exert their effects mainly by increasing viscosity in the small intestine. In the intestine the β -glucans absorb fluids and contribute to viscosity during digestion, resulting in an extended digestion period. When digestion is delayed, blood sugar increases more slowly, causing a low insulin response. However the effect has been established, the way of the actions causing the effect is not yet fully understood^{38,39}.

To this respect, two hypotheses have been proposed; one establishes that in the intestine, food is incorporated in the viscous β -glucans solution, making it more difficult for enzymes to degrade the food components and causing lower digestion. Evidence from in vitro studies suggests that dietary fibre can alter the activity of pancreatic amylase. The effects on enzyme activity were attributed to pH changes, ion exchange properties, enzyme inhibitors and absorption. Nevertheless, rather than a chemical enzyme-fibre interaction, the presence of fibre, through its particulate viscous nature has been suggested to impede enzyme-substrate interactions. Further, the presence of fibre in a form that restricts starch gelatinization or the access of the hydrolytic enzymes to starch can slow the rate of its digestion⁴⁰. The another hypothesis, indicate that the β -glucans form a protective layer along the intestinal wall that acts as viscous barrier or unstirred layer, slowing absorption of nutrient from intestine. In both hypothesis, the viscosity is the key role assigned to the recognized functional properties of β -glucans since the β -glucans absorbs fluids and adds viscosity during the digestion period⁶.

Moreover, other effects of soluble fibre have been explored with the purpose to explain the lower insulin postprandial response to this type of fibre. A few studies have investigated the effects of dietary fibre on postprandial glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like-peptide 1 (GLP-1). These two incretin hormones were shown to be potent determinants of the postprandial insulin release that occurs after increases in blood glucose and therefore are also essential in the regulation of postprandial glycemia. Controlled studies in humans are scanty and discrepant, but most of them established that dietary fibres like the β -glucan seem to reduce GIP and to augment GLP-1 responses, probably because of decreased carbohydrate absorption, however the high postprandial response of GLP-1 to the β -glucan remains unexplained⁴¹⁻⁴³.

In conclusion, this study showed that by the addition of β -glucan, to corn products like arepas, produced favorably low metabolic responses, when comparing with the originals. Moreover, the results obtained from the addition of 20 g of *c*-trim 20 (correspond to 16% of the arepa weight and contain 4.18 g of β -glucans) to a preparation with a high glycemic and insulin response as the arepa, make this traditional preparation a therapeutic alternative for glucose intolerant, diabetic and obesity patients. The substitution of some corn flour for β -glucans in foods that contain a large proportion or, are made of corn flour is not only important from the nutrition standpoint but also for its therapeutic potential; may be a practical means of controlling postprandial glycemic and insulin response, could be helpful to control different diseases and also considered suitable to prevent various disorders. β -glucans can be incorporated into a wide variety of innovative food products improving the diet of the general population.

References

- Chávez-Pérez JF. Enriquecimiento de la harina de maíz precocida y de la harina de trigo de Venezuela. Una gestión con éxito. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Instituto Nacional de Nutrición. 1995; Publicación No. 51, Serie Cuadernos Azules. Caracas, Venezuela.
- Garrido R, Villavicencio C, De Plaza L y Chavez J. Evaluación de la sustitución parcial de harina precocida por harina de arroz en la elaboración de arepas. Arch. Latin de Nutri. 1990;Vol XL (Dec. 4).
- Schnell M, Pacheco de Delahaye E and Mezones Y. Metabolic Responses to Venezuelan Corn Meal and Rice Bran Supplemented Arepas. Cereal Chem. 2005;82(1):77–80.
- Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH, Barker H, Hashmeim F, Baldwin JM et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. Am J Clin Nutr. 1981;34:362–366
- Granfeldt Y, Eliasson AC, Björck I. An examination of the possibility of lowering the glycemic index of oat and barley flakes by minimal processing. J Nutr. 2000;130:2207–2214.
- Makelainen H, Anttila H, Sihvonen J, Hietanen RM, Tahvonen R, Salminen E, Mikola M and Sontag-Strohm T. The effect of β -glucan on the glycemic and insulin Index. European Journal of Clinical Nutrition. 2007;61:779–785.
- Jenkins DJA, Wolever TMS and Jenkins AL. Starchy foods and glycaemic index. Diabetes Care. 1988;11:149–159.
- Thorburn AW, Brand JC and Truswell AS. The glycaemic index of foods. Med. F. Aust. 1986;144:580–582.
- Truswell AS. Glycaemic index of foods. Eur. J. Clin. Nutr. 1992;46S:91–101.
- Amelvoort JMM and Weststrate JA. Amylose-amylopectin ratio in a meal affects postprandial variables in male volunteers. Am. J. Clin. Nutr. 1992;55:712–718.
- Behall KM, Scholfield DJ, Yuhaniak I and Canary J. Diets containing high amylose vs. amylopectin starch: effects on metabolic variables in human subjects. Am. J. Clin. Nutr. 1989;49:337–344.
- Granfeldt Y, Drews A and Björck I. Arepas Made from High Amylose Corn Flour Produce Favorably Low Glucose and Insulin Responses in Healthy Humans. J. Nutr. 1995;125:459–465.
- Jenkins DJA, Wolever TM, Taylor RH, Barker HM, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, and Golf DV. Glycemic index of foods: A physiological basis for carbohydrate exchange. Am. J. Clin. Nutr. 1981;34:362–366.
- Jenkins DJA, Wolever TMS, Jenkins AL, Josse RG, and Wong GS. The glycaemic response to carbohydrate foods. Lancet 1994;II:381–391
- Blackburn NA and Johnson II. The influence of guar gum on the movement of insulin, glucose and fluid in rat intestine during perfusion in vivo. Pfluegers Arch. 1983;397:144–148.
- Blackburn NA, Redfern JS, Jarjis H, Holgate AM, Hanning L, Scarpello JHB, Johnson II, and Read NW. The mechanism of action of guar gum in improving glucose tolerance in man. Clin. Sci. 1994;66:329–336.
- Toeller M, Buyken AE, Heitkamp G, de Pergola G, Giorgino F, and Fuller JH. Fiber intake, serum cholesterol levels, and cardiovascular disease in European individuals with type I diabetes. EURODIAB IDDM complications study group. Diabetes Care. 1999;22S:821–828.
- Glore SR, Van Treek D, Knehans AW and Guild M. Soluble fiber and serum lipids: A literature review. J. Am. Dietetic Assoc. 1994;94:425–436.
- Anderson JW. Whole grains protect against atherosclerotic cardiovascular disease. Proc. Nutr. Soc. 2003;62:135–142.
- Brynes AE, Edwards CM, Ghatei MA, Dornhorst A, Morgan LM, Bloom SR and Frost GS. A randomised four-intervention crossover study investigating the effect of carbohydrates on daytime profiles of insulin, glucose, non-esterified fatty acids and triacylglycerols in middle aged men. Brit. J. Nutr. 2003;89:207–218.
- Jenkins DJA, Wolever TMS, Kalmusky J, Giudici S, Giordano C, Patten R, Wong GS, Bird JN, Hall M, Buckley G, Csima A and Little JA. Low-glycaemic index diet in hyperlipidemia: Use of traditional starchy foods. Am. J. Clin. Nutr. 1987;46:66–71.
- Livesey G. Tolerance of low digestible carbohydrates: A general overview. Brit. J. Nutr. 2001;85:S7–S16.
- Scheppach W, Luehrs H, and Menzel T. Beneficial health effects of low-digestible carbohydrate consumption. Brit. J. Nutr. 2001;85S:823–830.
- Miller JBC, and Lobbezoo L. Replacement of starch with sucrose in a high glycaemic index breakfast cereal lowers glycaemic and insulin responses. Eur. J. Clin. Nutr. 1994;48:749–752.
- Foster-Powell K, and Brand Miller J. International tables of glycemic index. Am. J. Clin. Nutr. 1995;62:871–875
- Foster-Powell K, Holt SHA and Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values. Am J Clin Nutr 2002;76:5–56.
- Tappy L, Gugolz E, Wursch P. Effects of breakfast cereals containing various amounts of b-glucan fibers on plasma glucose and insulin responses in NIDDM subjects. Diabetes Care. 1996;19:831–834.
- Jenkins AL, Jenkins DJ, Zdravkovic U, Wursch P, Vuksan V. Depression of the glycemic index by high levels of b-glucan fiber in two functional foods tested in type 2 diabetes. Eur J Clin Nutr. 2002;56:622–628.
- Butt MS, Tahir-Nadeem M, Khan MKI, Shabir R, Butt MS. Oat unique among cereals Eur J Nutr. 2008;47:68–79
- Lifschitz CH, Grusak MA and Butte NF. Carbohydrate Digestion in Humans from a β -Glucan-Enriched Barley Is Reduced. J. Nutr. 2002;132:2593–2596,
- Peryam DR and Pilgrim PJ. Hedonic scale method for measuring food preferences. Food Technol. 1957;11:9–14.
- Friedewald WT, Levy R, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18:499–502.
- Instituto Nacional de Nutrición. Tabla de Composición de Alimentos para Uso Práctico. 2001. Publicación No. 54. Serie Cuadernos Azules; Caracas,Venezuela; 97p.
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Instituto Nacional de Nutrición. Valores de referencia de energía y nutrientes para la población venezolana. 2000. No 53. Serie Cuadernos Azules. Caracas: Editorial Texto C.A.
- Behall KM, Scholfield DJ, Hallfrisch JG. Barley β -glucan reduces plasma glucose and insulin responses compared with resistant starch in men. Nutrition Research. 2006;26:644–650
- Behall KM, Scholfield DJ, Hallfrisch JG, Liljeberg-Elmståhl HGM. Consumption of Both Resistant Starch and β -Glucan Improves Postprandial Plasma Glucose and Insulin in Women Diabetes Care. 2006;29:976–981,
- Yokoyama WH, Hudson CA, Knuckles BE, Chiu MM, Sayre RN, Turnlund JR, and Schneeman BO. Effect of Barley β -Glucan in Durum Wheat Pasta on Human Glycemic Response Cereal Chem. 1997;74(3):293–296
- Battilana P, Ornstein K, Minehira K, Schwarz JM, Acheson K, Schneiter P, Burri J, Jequier E and Tappy L. Mechanisms of action of β -glucan in postprandial glucose metabolism in healthy men. Eur. J. Clin. Nutr. 2001;55:327–333.
- Jenkins DJA, Wolever TMS, Leeds AR, Gassull MA, Haisman P, Dilawari J et al. Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity. Br J Nutr. 1978;1:1392–1394.
- Alminger M, Eklund-Jonsson Ch. Whole-grain cereal products based on a high-fibre barley or oat genotype lower post-prandial glucose and insulin responses in healthy humans. Eur J Nutr. 2008;47:294–300
- Juntunen KS, Niskanen LK, Liukkonen KH, Poutanen KS, Holst JJ and Mykkänen HM. Postprandial glucose, insulin, and incretin responses to grain products in healthy subjects. Am J Clin Nutr. 2002;75:254–62.
- Fehmann HC, Göke R, Göke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. Endocr Rev. 1995;16:390–410.
- Gatenby SJ, Ellis PR, Morgan LM, Judd PA. Effect of partially depolymerized guar gum on acute metabolic variables in patients with non-insulin-dependent diabetes. Diabet Med. 1996;13:358–64.

Evaluación de un marcador de inflamación vascular VCAM-1 en una población normal, con diabetes tipo 2 y con hipertensión

¹Contreras, F; ²Lares, M; ¹Magaldi, L; ³Velasco M

¹Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina. UCV - Caracas-Venezuela. ²Departamento de Endocrinología. Laboratorio de Investigaciones Endocrinológicas. Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo", Escuela de Nutrición y dietética. UCV; ³Clinical Pharmacology Unit, Vargas Medical School, UCV. Caracas, Venezuela

Recibido: 08/07/2008

Aceptado: 10/10/2008

Resumen

La molécula de adhesión vascular VCAM-1, refleja activación endotelial y puede servir como molécula marcadora del proceso inflamatorio vascular crónico, clave en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Por consiguiente, su conocimiento será imprescindible para su posible aplicación como marcador de enfermedad cardiovascular, o en el diseño de tratamientos que permitan modular el proceso inflamatorio. Este trabajo fue conducido con la finalidad de comparar los valores de VCAM-1, en una población normal (n=9) con diabetes tipo 2 (n=9) y con hipertensión (n=9). La determinación VCAM-1, se realizó por el método de ELISA. Los resultados de VCAM-1 en la población normal oscilan de 187,39 - 304,23 ng/dL y en los diabéticos entre 332,46 - 657,88 ng/dL, y en los hipertensos entre 353,30 - 685,16 ng/del, encontrándose significativamente ($p < 0,05$), mas elevado en los pacientes diabéticos e hipertensos. El análisis de esta molécula, permitirá evaluar de una manera rápida y sencilla, la presencia de un proceso inflamatorio subclínico, pudiendo convertirse en un marcador del riesgo cardiovascular, y también como parámetros de interés clínico en el seguimiento del paciente de riesgo moderado que se someten a cambios en su estilo de vida de vida.

Palabras Claves: Hipertensos, Diabéticos, Proceso inflamatorio vascular y VCAM-1

Contreras, Freddy. E-mail: sicontreras@cantv.net

Abstract

The adhesion vascular molecule VCAM-1 reflex endothelial activation and may serve as modular marker of the chronic vascular inflammatory process, key in the development of atherosclerotic disease. Thus, its understanding would be very important in the possible use as marker of cardiovascular disease, or in the design of treatments which permit modulation of the inflammatory process. This work was conducted with the aim of comparing the values of VCAM-1 in a normal population(n, 9) to a population suffering with type 2 diabetes mellitus(n, 9) and with hypertension(n, 9). The determination of VCAM-1 was undertaken by the Elisa method. The results of VCAM-1 in the normal population ranged between 187,39 and 304, 23 ng/dl and in diabetics between 332,46 and 657,88 ng/dl and in hypertensives between 353,30 and 685, 16 ng/dl, significantly increased ($P 0.05$) in diabetics and hypertensives, The analysis of this molecule will allow the evaluation in a rapid and easy way the presence of a subclinic inflammatory process, and may be used as cardiovascular marker and also as an interesting parameter of clinical use in patients with moderate risk submitted to changes in life style.

Key words: Hypertensives, diabetics, vascular inflammatory process, VCA-1

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en Occidente. A lo largo de los últimos 30 años se han identificado un gran número de factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Los factores de riesgo tradicionales para la enfermedad arterial coronaria, como la edad mayor de 45 años en hombres y mayor de 55 años en mujeres, el sexo masculino, la obesidad, la diabetes, el sedentarismo, la hipertensión arterial y el tabaquismo, pueden ser identificados durante la confección de la historia clínica y el examen físico de rutina. Pero existen otros marcadores de riesgo cardiovascular que solo se detectan por medio de una cuidadosa evaluación de laboratorio^{1,2,3,4}.

En la última década han aparecido nuevos factores de riesgo de la enfermedad aterosclerótica que se asocian con alteraciones de la coagulación, reducción de la fibrinólisis, remodelación cardiovascular, y proceso inflamatorio en el endotelio vascular el cual ha sido señalado en forma relevante. En el proceso inflamatorio, participan: moléculas de fase aguda como la proteína C reactiva, múltiples citoquinas, el factor de necrosis tumoral alfa, algunas metaloproteinasas ligada a la fosfolipasa A2, la angiotensina II, y las moléculas de adhesión vascular y celular^{5,6}.

El endotelio disfuncionante induce la aparición de moléculas de adhesión en su superficie. Las más "interesantes" son: la molécula de adherencia de la célula vascular 1 (VCAM-1) y, la molécula de adherencia intercelular 1 (ICAM-1) miembros de la superfamilia de los genes de las inmunoglobulinas, así como las selectinas E y P (miembros de una familia diferente de receptores leucocitarios, conocida como selectina).

La molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1) es un ligando de la familia de las moléculas de adhesión (intensamente expresado por el endotelio vascular inflamado), necesario para el anclaje endotelial de los monocitos y linfocitos circulantes, que constituye un evento precoz en el proceso ateromatoso. Esta interacción se inicia cuando las células endoteliales activadas por citoquinas expresan las moléculas de adhesión celular, como P-selectina, E-selectina, molécula de adhesión intercelular vascular-1 (ICAM-1), molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) y factores quimiotácticos. Una vez adheridos los monocitos y linfocitos a la superficie de la célula endotelial arterial por la interacción de receptores tales como el VCAM-1, los monocitos y linfocitos penetran la capa endotelial, donde los mononucleares se convierten en macrófagos, los cuales se cargan de lípidos y se convierten en células espumosas, las cuales establecen su residencia en la íntima. Esta transformación requiere la incorporación de lipoproteínas por endocitosis mediadas por receptor, lo que conlleva a la acumulación de lípidos que tiende a formar la placa de ateroma^{5,6,7}.

Las modificaciones oxidativas de las lipoproteínas de baja densidad LDL, citoquinas, interleuquina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral pueden aumentar la expresión de VCAM-1 de las células endoteliales, y promover la quimiotaxis de leucocitos. El estímulo crónico produce aparentemente la adhesión y migración de monocitos hacia la íntima, sin necesidad de ruptura en la capa endotelial. Esta adhesión es facilitada por las condiciones reológicas del flujo, en especial el estrés de rozamiento. Las LDL circulantes pueden precipitar en esta misma pared, una vez reconocidas por medio de receptores endoteliales y pueden modificarse oxidativamente contribuyendo significativamente al proceso aterogénico. Esta alteración endotelial provoca como consecuencia cambios importantes en sus funciones, como por ejemplo pierde la capacidad vasodilatadora, al excitar la enzima sintetasa inducible del óxido nítrico (iNOS), la cual promueve la vasoconstricción, una mayor oxidación intravascular de moléculas de LDL y agregación plaquetaria. El óxido nítrico sintetizado por la isoforma inducible, activa factores de transcripción como el factor nuclear kappa-B (NF-kB), el cual promueve la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 e ICAM-1, y el factor quimioatrayente de monocitos (MCP), con lo que se establece el puente necesario para la adhesión y migración de células inflamatorias^{8,9}.

Las primeras células en activarse reaccionan en cadena, activando otras tales como macrófagos que son capaces de generar a su vez numerosos compuestos activos y, además, cambiar la morfología y composición relativa de las placas ateroscleróticas. Entre los factores más importantes se cuentan las interleuquinas, los aniones superóxido, los factores de crecimiento como el factor transformador de crecimiento (TGF β) y el factor derivado de plaquetas (PDGF).

La molécula de adhesión vascular VCAM-1, posee un rol dominante en la iniciación del proceso aterosclerótico, y puede servir como reflejo de activación endotelial, molécula marcadora del proceso inflamatorio vascular crónico, y predictor de la incidencia de enfermedad cardiovascular. Por consiguiente, su conocimiento será imprescindible para su posible aplicación como candidato a marcador de enfermedad cardiovascular, o en el diseño de terapéuticas que permitan modular el proceso inflamatorio, mediante la regulación de la expresión del gen responsable de su formación^{1,2,3,4,5,6}.

Objetivo

Establecer y comparar los valores de la molécula de adhesión endotelial VCAM-1, en una población normal y en una con diabetes tipo 2 y con hipertensión.

Población y métodos

Se seleccionaron 27 sujetos, mayores de edad, y menores de 60 años tanto de sexo masculino como femenino distribuidos de esta manera: 9 sujetos sanos, 9 hipertensos y 9 con el diagnóstico de diabetes tipo 2. En el caso de los pacientes hipertensos y diabéticos, tenían cinco o más años de evolución desde el diagnóstico de su cuadro clínico.

El método de selección fue a través de un muestreo aleatorio realizando una encuesta sobre factores de riesgo Cardiovascular de la Consulta de Diabetes del Departamento de Medicina Interna del Hospital Victorino Santaella, previo consentimiento escrito del paciente, en el lapso comprendido entre el 2005 y 2007. Los hipertensos no diabéticos y controles fueron captados a través de la atención preventiva en dicha consulta. La condición de diabetes fue definida a través de los criterios de la American Diabetes Association para el 2004, ("Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", 2004), y la condición de hipertensión fue definida igualmente siguiendo las recomendaciones del VI Reporte de Nacional Comité para la Hipertensión ("The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure", 1997); a los efectos se incluyeron como hipertensos clase 1, a los sujetos con una presión arterial diastólica de 90-104 mmHg y clase 2 a los sujetos con una presión arterial diastólica entre 105-114 mmHg.

Para la selección de los pacientes se utilizaron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

1. Consentimiento del paciente para participar en el estudio
2. Hipertensión arterial clase 1 ó 2 (para el grupo de pacientes hipertensos).
3. Hipertensión arterial sistólica aislada (para el grupo de pacientes hipertensos).
4. Diabetes mellitus tipo 2 (para el grupo de pacientes diabéticos).
5. No presentar patologías de base (grupo control).

Criterios de exclusión:

1. Hábito alcohólico severo (CAGE 3) (Ewing, 1984).
2. Contextura pequeña (peso \leq a 40 Kg y/o IMC \leq 19 Kg/m²).
3. Enfermedades asociadas: Tirotoxicosis, síndrome de Cushing, artritis reumatoide, anemia hemolítica, hepatopatía, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget, insuficiencia renal terminal, síndrome de malabsorción intestinal, diabetes tipo 1, cardiopatía isquémica aguda, hipertensión arterial con daño a órgano blanco reciente (últimos 6 meses); para este último aspecto, se realizará un banco de pruebas básicas (Glicemia, urea, creatinina, examen de orina, EKG, fondo de ojo) complementado con la historia clínica.
4. Uso de drogas: Levotiroxina de reemplazo, glucocorticoides, insulina, sildenafil, labetalol, bromocriptina, bloqueadores y estimulantes de receptores adrenérgicos.

Se procedió en la primera parte del estudio a incorporar en una encuesta de elaboración propia los datos que incluyeron: filiación, antecedentes familiares, actividad física, factores de riesgo cardiovascular: hipertensión, diabetes, dislipidemias, hábito tabáquico, consumo de alcohol, tra-

tamiento dietético y/o farmacológico y parámetros analíticos que incluyeron hematología completa, glucemia basal, urea y creatinina.

En la segunda parte del estudio, se realizó la determinación de los parámetros antropométricos: peso, talla, índice de masa corporal, y variables hemodinámicas (PAS, PAD, PAM; Pulso). Una vez seleccionados los pacientes, se distribuyeron en tres grupos a saber: 9 sujetos controles (voluntarios sanos), 9 sujetos hipertensos de clases 1 y 2 y 9 sujetos diabéticos tipo 2; estos dos últimos grupos compensados desde el punto de vista metabólico y hemodinámica.

Para la realización de este estudio, cada uno de los sujetos que formaron este ensayo fue citado al laboratorio en la mañana, de acuerdo a un cronograma en aproximadamente 2 años 2005-2007, en ayuno de 14 horas, para la obtención del plasma se extrajo 10 ml de sangre periférica en tubos Vacutainer con EDTA a los individuos controles, diabéticos e hipertensos, la sangre fue centrifugada a 1.000RPM por 20 minutos. A los sujetos sanos se les determinaron como criterio de inclusión los siguientes parámetros de laboratorio: Glicemia (70- 110 mg/dl), colesterol (hasta 200 mg/dl), triglicérido (menor 170 mg/dl), HDL (50-80 mg/dl), LDL (66-166 mg/dl), ácido úrico (2.5-7.7 mg/dl), creatinina (0.4-1.4 mg/dl), empleando métodos enzimáticos-calorimétricos (Roche Diagnostico), Insulina (3-17 \square U/mL) por el método de electro quimioluminiscencia ECLIA (Roche Diagnostico), el VCAM-1 (Biosource)[®], así como también se determino a los sujetos sanos, Ags HB (neg.), HCV (neg.), HbC (neg.), HIV (neg.), VRDL (neg.) y CHAG (neg.). Además de peso, talla e IMC, antecedentes familiares y antecedentes personales.

Análisis Estadístico

El análisis de los resultados se realizó por comparación de las medias y desviación estándar, así como por la aplicación de T de Student con una $p < 0,05$.

Resultados

Los resultados de VCAM-1 en la población normal oscilan de 187,39 – 304,23 ng/dL y en los diabéticos entre 332,46 - 657,88 ng/dL, y en los hipertensos entre 353,30 - 685,16 ng/dL, encontrándose significativamente ($p < 0,05$), mas elevado en los pacientes diabéticos e hipertensos.

DISCUSIÓN

Las enfermedades cardiovasculares representan actualmente uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, por su elevada mortalidad y discapacidad, no sólo en los países desarrollados donde ocupan los primeros lugares de causas de muerte, sino también en aquellos en donde las enfermedades infecciosas tienen un peso importante. Sin embargo, aproximadamente la mitad de los pacientes que sufren un infarto de miocardio no presentan los factores de riesgo convencional identificable.

Esto ha dado un renovado impulso para la investigación de mecanismos alternativos que expliquen la génesis y evolución de las placas ateroscleróticas^{4,5,6}.

Durante las últimas décadas, se ha propuesto que el proceso aterosclerótico coronario, posee un componente inflamatorio, llegándose a proponer la aterosclerosis como una enfermedad inflamatoria. Esto se debe a la existencia durante el síndrome coronario agudo de sustancias y componentes liberados durante el proceso inflamatorio como son: reactantes de fase aguda (proteína C reactiva), citoquinas (interleucina 1 y 6) el ligando del CD40 (CD154), selectinas E, P, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), moléculas de adhesión celular (ICAM-1 y VCAM-1) entre otros. Existe una cadena de procesos inmunológicos e inflamatorios que condicionan el desarrollo, la transformación y la evolución de las placas ateroscleróticas coronarias. La aparición en plasma de diversas sustancias componentes de los procesos inflamatorios puede emplearse en la actualidad, y mucho más en el futuro, como marcadores de riesgo y de lesión vascular latente, subclínica. Por consiguiente, su conocimiento será imprescindible y su aplicación clínica obligada en la medicina cardiovascular de los próximos años.

Los marcadores de inflamación que actualmente se discuten con más intensidad en la literatura son proteínas que no se encuentran relacionadas directamente con el proceso inflamatorio vascular, sino que se producen en el hígado en respuesta a las citoquinas, y por ello son una respuesta inespecífica, debido a que cualquier proceso inflamatorio eleva estos marcadores, como la proteína C reactiva (PCR), amiloide A en suero, y fibrinógeno que presenta una relación con la patología cardiovascular^{11,12}. Estudios clínicos y epidemiológicos han señalado a la PCR (cuando es determinada por métodos ultrasensibles) como principal marcador de riesgo. Sin embargo, existen otras moléculas sintetizadas por el endotelio vascular, como las proteínas de adhesión celular y algunas citoquinas que pueden igualmente ser objeto de análisis en la evaluación pronóstico del paciente coronario.

La extensión de la enfermedad arteriosclerosa se ha relacionado con la concentración plasmática de ciertas moléculas de adhesión celular (VCAM-1) que, como antes se ha dicho, intervienen en el proceso de trans migración monocitaria hacia el espacio subendotelial¹³. Esto podría ser un efecto aislado si no se hubiera demostrado además que la concentración de otras moléculas de adhesión en suero (ICAM-1) tiene una estrecha relación con el hábito tabáquico, y también con el número de factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular que coinciden en el mismo paciente¹³. No obstante hay que señalar, que se han encontrado asociaciones significativas de niveles plasmáticos de IL-6 y de ICAM-1 con infarto agudo de miocardio, si bien no es posible distinguir con los medios habituales en la clínica y con los marcadores de riesgo tradicionales a aquellos sujetos asintomáticos que ya han desarrollado enfermedad arteriosclerosa coronaria subclínica^{15,16}.

El análisis de esta molécula, y su detección en plasma permitirá evaluar de una manera rápida y sencilla, la presencia

del proceso inflamatorio subclínico, pudiendo convertirse en un marcador del Proceso Inflamatorio Vascular, y también como parámetros de interés clínico en el seguimiento del paciente de riesgo moderado que se someten a cambios en su estilo de vida y terapéutica.

Para finalizar es importante señalar que hasta el momento no se ha determinado con certeza qué estímulos atraen a los monocitos. Se considera que se deba probablemente a las LDL modificadas, como inductoras de la disfunción endotelial, reclutamiento de macrófagos, producción de citoquinas locales y reactantes de fase aguda sistémicos. Las proteínas como VCAM-1 e ICAM-1 influyen en la respuesta de los monocitos y linfocitos, aunque no puede descartarse que ciertas infecciones puedan tener un papel primordial en la misma o, incluso, que los propios monocitos vehiculicen determinados microorganismos intracelulares hasta el lugar de la inflamación⁴. La lisis de los macrófagos y la consiguiente liberación de los patógenos contribuirían, de esta forma, a mantener o incrementar la respuesta inflamatoria local. Sin embargo, todos estos parámetros que actúan en la patología cardiovascular se pueden influir por tratamientos bloqueantes del sistema de la angiotensina y con estatinas^{17,18}.

Tabla 1. Parámetros evaluados en el grupo control y los grupos diabéticos e hipertensos

Grupos	SANOS n = 9	DIABETICOS TIPO 2 n = 9	HIPERTENSOS n = 9
Edad	38,12 \pm 6,57	47,41 \pm 5,11	45,81 \pm 4,02
Sexo M = Masculino F = Femenino	M = 8 F = 9	M = 10 F = 7	M = 8 F = 8
HbA1c	6,42 \pm 0,80	8,00 \pm 1,78	5,96 \pm 1,03
IMC(Kg/mts ²)	28,15 \pm 4,11	28,14 \pm 3,85	28,46 \pm 6,19
Glicemia (mg/dL)	87,59 \pm 8,60	120,24 \pm 44,67	95,38 \pm 9,69
Insulina.	8,18 \pm 3,93	14,74 \pm 8,19	9,07 \pm 2,49
HOMA.	1,82 \pm 0,96	4,19 \pm 2,21	2,15 \pm 0,70
Colesterol Total (mg/dL)	189,35 \pm 35,49	205,71 \pm 72,05	209,30 \pm 42,91
Triglicéridos(mg/dL)	140,12 \pm 89,32	203,29 \pm 112,07	150,69 \pm 78,10
HDL (mg/dL)	55,75 \pm 17,43	40,16 \pm 7,44	38,13 \pm 4,96
LDL (mg/dL)	101,67 \pm 37,45	140,07 \pm 66,69	150,69 \pm 78,10
Acido Úrico (mg/dL)	3,01 \pm 0,64	4,09 \pm 0,83	4,67 \pm 1,42
Creatinina (mg/dL)	0,76 \pm 0,14	0,84 \pm 0,20	0,87 \pm 0,13
VCAM-1 (ng/mL)	245,81 \pm 58,42	495,17 \pm 162,71	519,23 \pm 165,93

Molécula VCAM-1 (CD106). Esta molécula se expresa en la membrana de células endoteliales activadas. Se han detectado diversas formas de la molécula, con 6, 7 y 8 dominios tipo Ig, e incluso una con solo 3 y asociada a la membrana a través de una unión tipo glicosilfosfatidilinositol (GPI). Todas estas formas interaccionan con la integrina $\alpha_v\beta_3$, aunque no con la misma afinidad. Como ya se ha mencionado, VCAM-1 interacciona también con el heterodímero $\alpha_v\beta_5$, pero esta interacción parece ser de menor afinidad y no es claro que ocurra con todas las diferentes isoformas de VCAM-1.

Los valores de VCAM-1 encontrados en nuestra población como normales van de 187,39 – 304,23 ng/dL., valores superiores podrían ser indicativos de Proceso Inflamatorio Vascular, secundario a aterosclerosis. También estos resultados permitirán evaluar de una manera rápida y sencilla, la presencia de un proceso inflamatorio vascular subclínico, en personas aparentemente sanas y en base, a cambios en su estilo de vida (ejercicio y dieta), disminuir estos valores y por tanto convertirse no sólo en factores de evaluación del riesgo cardiovascular, sino también en parámetros de interés clínico en el seguimiento del paciente de riesgo moderado.

Referencias

1. Loscalzo J. The relation between atherosclerosis and thrombosis. *Circulation* 1992; 86(Supl3):95-99.
2. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J* 1994; 8: 504-512.
3. Mehta JL, Saldeen TGP, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31:1.217-1.225.
4. Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000; 343: 1179-1182.
5. Gearing AJ, Hemingway I, Pigoott R, Hughes J, Rees AJ, Cashman SJ. Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-Selectina, ICAM-1 and VCAM-1: Pathological significance. *Ann NY Acad Sci* 1992: 667: 324-331
6. Gearing AJH, Newman W. Circulating. Adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993; 14:506-512.
7. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96: 4219-4225.
8. Mason, J., et al. (1993) *Arthritis and Rheumatism* 36 (4):519-527.
9. Amberger A, Maczek C, Jurgens G, et al. Co expression of ICAM-1, VCAM-1, response to cytokines and oxidized low density lipoproteins. *Cell Stress Chaperones* 1997; 2 94 103.
10. Hamsten A, De Faire U, Walldius G, Dahlen G, Szamosi A, Landou C et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2:3-9.
11. Margaglione, M, Cappucci G, Colaizzo D, Pirro L, Vecchione G, Grandone E et al. Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population-relation to environmental and genetic determinants. *Thromb Haemost* 1998; 80: 805-810.
12. Peter K, Nawroth P, Conradt C, Nordt T, Weiss T, Boehme M et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 505-512.
13. Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Cross-sectional study of soluble intercellular adhesion molecule-1 and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1595-1599
14. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88-92.
15. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin 6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767-1772.
16. Meade TW, Cooper JA, Chakrabarti R, Miller GJ, Stirling Y, Howarth DJ. Fibrinolytic activity and clotting factors in ischemic heart disease in women. *BMJ* 1996; 312; 1581
17. Zalba G, Beaumont J, San José G, Fortuno A, Fortuno MA, Díez J. Vascular oxidative stress: molecular mechanisms and path physiological implications. *J Physiol Biochem* 2000; 56: 57-64.
18. Páramo JA, Orbe MJ, Rodríguez JA. Papel de los antioxidantes en la prevención de la enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 629-635.

Formula obstetrica y grupo etario en el perfil hemodinámico fetal de pacientes con el diagnóstico de preeclampsia

Martínez. O, Juan. C*; Aaron's Evenou Ruth**

*Médico especialista en Obstetricia y Ginecología.

Actualmente médico adjunto del servicio de Obstetricia y Ginecología del hospital "Ángel Larralde" IVSS. **Médico especialista en Obstetricia y Ginecología

Actualmente médico residente del postgrado de ginecología Infanto-juvenil UCV. INSALUD – Maternidad CHET. Valencia - Venezuela

Recibido: 10/10/2008

Aceptado: 24/11/2008

221

Resumen

Objetivo. Determinar relación existente entre la paridad, preeclampsia y alteración de las OVF materna y fetal obtenidas mediante estudio Doppler según grupo etario.

Metodo. Se realiza un estudio retrospectivo, donde se revisa la historia clínica de 81 gestantes hipertensas que acudieron al Servicio de Maternidad de la ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" durante el año 1996; aquellas embarazadas que presentaron 31 o más semanas de gestación le fue realizado estudio Doppler anteparto. En el análisis estadístico se aplicó Chi².

Resultados. Se ha encontrado relación significativa entre la formula obstétrica y el PHF alterado obtenido de gestantes hipertensas, esto es particularmente evidente en las grandes múltiparas, con $P < 0,05$

Conclusion. Es recomendable complementar el perfil hemodinámico fetal, incluyendo el perfil biofísico en la evaluación exhaustiva del bienestar fetal en las gestantes grandes múltiparas.

Palabras Claves: formula obstétrica, preeclampsia, perfil hemodinámico feto (PHF), ondas de velocidad de flujo Doppler (OVF). Gran multipara.

Introducción

La preeclampsia es una complicación médica inducida por el embarazo caracterizada por hipertensión arterial, proteinuria, la cual hace su aparición después de las 20 semanas de gestación, siendo típicamente reversible en el puerperio mediato. Afecta de preferencia a las primigesta y ocasionalmente a las múltiparas^{10,20}. Esta entidad clínica es considerada factor de alto riesgo perinatal debido a que puede condicionar la aparición de restricción del crecimiento fetal, asfixia perinatal e incluso óbito fetal^{4,7}.

Martínez. O, Juan E-mail: tocologo2007@hotmail.com

Abstract

Objective: Relationship between obstetrics formulate, preeclampsia, fetal - pregnancies disorder Doppler velocimetrics obtained by ultrasonografic study age group.

Methods: Retrospective study where 81 pregnancies went Maternity Hospital "Dr Enrique Tejera" during 1996. Pregnancies 31 gestation week was obtained HFP prenatal in several oportunity in those where the same one was pathological. Used in statistics study chi².

Results: it has demonstrated significant relationship between obstetrics formulates and disorder HFPP obtained in pregnancies clinical diagnosis preeclampsia. However; it was significantly more evident in grand deliveries. The relationship was statically significant with $p > 0,05$. In contrast; was not significant relationship among age group and disorder Doppler ultrasonografic

Conclusions: Its recommendable to complement the fetal hemodinámico profile, including the biophysic profile in pregnant the exhaustive evaluation of the fetal well-being in great deliveries.

Key words: obstetrics formulate, preeclampsia, hemodinámico profile (FHP), velocimetrics waveforms flow Doppler . Grand deliveries.

Con el advenimiento de nuevas tecnologías ha sido posible el estudio de los cambios hemodinámicas acontecidos durante el embarazo, es así como muchos investigadores utilizan el estudio ultrasonografico Doppler en la estimación actual de la salud fetal de forma complementaria con el perfil biofísico de Manning^{8,9,10}. En efecto, es bien conocido el valor predictivo de ambos métodos cuando se complementan en el estudio de la integridad del bienestar fetal en los casos de patologías médicas que complican el embarazo^{19,20}.

Materiales y métodos

Mucho se ha descrito en la literatura sobre factores predisponentes en la preeclampsia, los cuales se han constituido en el acicate para la estimación correspondiente al enfoque sistemático de factores de riesgo^{14,22}. En tal sentido; al hacer referencia a la fórmula obstétrica, nos referimos a la paridad de las gestantes como antecedente obstétrico, a este respecto; la multiparidad implica el antecedente obstétrico de 3 a 5 partos y la gran multiparidad hace referencia al antecedente de más de 5 partos. Es así; como precisamente según la literatura la nuliparidad se ha asociado a mayor incidencia de esta entidad clínica^{14,21,22}.

Es por ello que nuestra inquietud ha sido determinar el comportamiento del perfil hemodinámico fetal en relación a la fórmula obstétrica, teniendo en consideración los cambios defectuosos ocurridos en las arterias espirales en el lecho placentario cuando la gestación coexiste con hipertensión arterial^{1,3,4,5,11}.

Hemos realizado el presente estudio retrospectivo de Cohortes, donde se revisa la historia clínica de 81 gestantes hipertensas que cumplieron con los criterios de inclusión para preeclampsia. Es decir; aquellas gestantes que acudieron al Servicio de Maternidad de la ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" durante el año 1996. Las cuales presentaron hipertensión arterial luego de las 20 semanas de gestación concomitante a proteinuria, observándose característicamente reversión del estado hipertensivo posterior a la interrupción del embarazo en el puerperio mediato.

La evaluación Doppler ultrasonográfica se realizó en la unidad de perinatología de la Universidad de Carabobo; aquellas embarazadas que presentaron 31 o más semanas de gestación le fue realizado estudio Doppler ultrasonográfico anteparto. El mismo se fundamenta en la obtención del perfil hemodinámico fetal, lo que incluyó la estimación del índice de resistencia de las arterias: uterina, umbilical, cerebral media, así como la determinación del patrón de flujo del Ductus venoso de Arancio. En el análisis estadístico se aplicó Chi².

Resultados

En el cuadro N° 1, observamos que del total de gestantes con diagnóstico de preeclampsia y perfil hemodinámico fetal alterado. En el grupo de las paciente primigesta, el mayor porcentaje 54% registró perfil hemodinámico fetal alterado (PHF); mientras que el 46% restante se correspondió con PHF normal. El grupo gran multipara registro en su mayoría

PHF alterado correspondiendo a 67%; no obstante, el 33% registró PHF normal. En contraste; en el grupo multipara el mayor porcentaje 67% se correspondió con PHF normal y solo 33% registró PHF alterado. Este resultado fue significativamente estadístico con $p < 0,05$

En la cuadro N° 2, podemos apreciar que del total de gestantes según grupo etario con el diagnóstico de preeclampsia y perfil hemodinámico fetal normal. El mayor porcentaje 75% correspondió a las gestantes atempata, el 15% al grupo adolescente y el 10% añosa. En contraste; en los grupos adolescente y añosa la mayoría reporto PHF alterado, correspondiendo a un 63% y 73% respectivamente. La distribución de las frecuencias no favoreció el análisis estadístico.

CUADRO I. FORMULA OBSTÉTRICA Y PERFIL HEMODINÁMICO FETAL EN GESTANTES CON PREECLAMPSIA. MATERNIDAD CHET. INSALUD. VALENCIA - EDO CARABOBO 1996

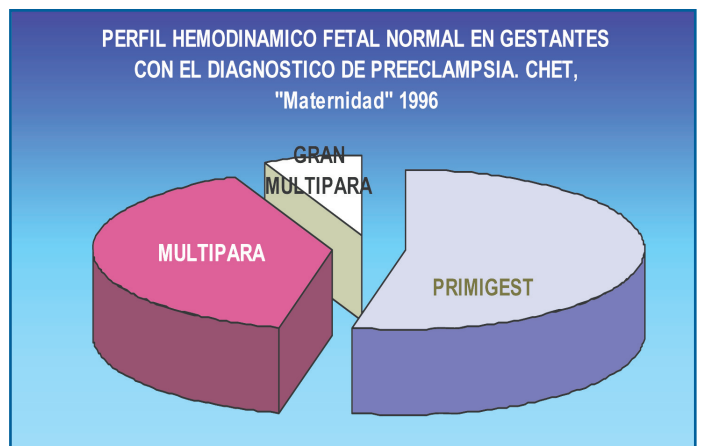
PERFIL HEMODINÁMICO FETAL			
	ALTERADO	NORMAL	TOTAL
PRIMIGESTA	21	18	39
MULTIPARA	08	16	24
GRAN MULTIPARA	12	06	18
total	41	40	81

Fuente: historias clínicas
 $\chi^2 = 6,05 > \chi^2_c = 5,99$
 $P < 0,05$

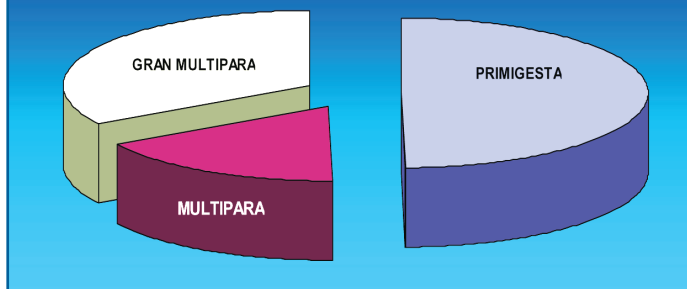
CUADRO II. GRUPO ETARIO Y PERFIL HEMODINÁMICO FETAL EN GESTANTES CON PREECLAMPSIA. MATERNIDAD CHET. INSALUD. VALENCIA - EDO CARABOBO 1996

PERFIL HEMODINÁMICO FETAL			
	ALTERADO	NORMAL	TOTAL
ADOLESCENTE	10	06	16
ATEMPATA	20	30	50
AÑOSA	11	04	15
total	41	40	81

Fuente: historias clínicas



El grupo de las paciente primigesta, el mayor porcentaje 54% registró perfil hemodinámico fetal alterado (PHF); mientras que el 46% restante se correspondió con PHF normal. El grupo gran multipara registro en su mayoría



Discusión

Algunos autores han descrito cambios a nivel de la arquitectura vascular placentaria en embarazos sucesivos^{1,3,4,11}.

Por lo que; estas modificaciones son mucho más evidentes cuando la gran multiparidad coexiste con algún estado hipertensivo del embarazo, resultando en la alteración del OVF materno fetal, lo cual es un hecho mensurable mediante la obtención del PHF anteparto^{15,16}. Es bien sabido, la mayor predisposición de preeclampsia en los grupos etarios extremos de la vida^{xx}. Sin embargo; no encontramos relación estadísticamente significativa entre tales grupos y aquellos que presentaron PHF alterado con diagnóstico de preeclampsia.

Al igual que otros estudios precedentes, hemos encontrado en este trabajo relación significativa entre el PHF alterado y el diagnóstico de preeclampsia, lo cual es mucho más evidente cuando la misma coexiste con multiparidad, independientemente del grupo etario. En tal sentido; resulta de interés particular que se incluya el estudio histológico de la arquitectura vascular placentaria en próximos estudios.

Conclusión

El perfil hemodinámico fetal se encuentra alterado en aquellos casos con el diagnóstico de preeclampsia, este hecho es más evidente cuando la misma coexiste con gran multiparidad, por lo que este método de estudio es de gran utilidad en la estimación de salud fetal en gestantes gran multiparas que cursen con esta entidad clínica En consecuencia; es recomendable complementar el perfil hemodinámico, incluyendo el perfil biofísico en la evaluación exhaustiva del bienestar fetal

Referencias

1. ADAMSON, SL; MORROW, RJ; ROSCOME, PAJ; MOLYL, RITCHIE, JWK. Effect of Placental Resistance Arterial Diametral, and Blood Peassure on the uterine Arterial velocity Waveform. *Ultrasound Med. Biol.* 15:437. 1989
2. ALVAREZ, H; BENEDETTI, W. La placenta humana. Cap III. En Pérez Sánchez. *Obstetricia.* 38 – 42. Santiago de Chile. Mediterráneo. 1985.
3. BROSENS, I; A study of the spiral arteries of decidua basal in normotensive and hypertensive pregnancies. *Journal of Obstetrics and Gynecology of british Commonwealth.* 71, 222 – 226. 1964.
4. BROSENS, Y. DIXON, HG; W.B. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Bristish journal of Obstetrics and Gynaecology.* 84. 656-663. 1977.
5. DI CASTRO, P; LÓPEZ, R. Hallazgo macroscópico en la placenta normal. *Perinatal. Refrod Hum.* 3:10. 1989.
6. DUCEY, J; SCHULMAN, H; FARMAKIDES, G; ROCHELSON, B; BRACERO L; FLEISCHER, A; GUZMAN, E; WINTER, D PENNY, B. A classification of hypertension in pregnancy based on doppler velocimetry. *Am.J.Obstet Gynecol.* 157:680. 1987
7. GILES, WB; TRUDINGER, B.J; BAIRD, P.J Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: Pathological correlation. *British Journal of Ostetrics and Gynaecology.* 92,31 – 38. 1985
8. GOMEZ, MO. GALLO, M. CHALA, JM Doppler en la arteria umbilical. *Curvas de normalidad durante el embarazo. Clínica e investigación en ginecología y obstetricia.* 20, 347 – 354. 1993
9. GUERRERO MOISÉS HUAMÁN, ZAPATA SÁNCHEZ JOSUÉ. Ultrasonografía doppler color en preeclampsia severa como marcador de severidad. *Acta Médica Peruana Vol.XVIII N.º 3 Septiembre – Diciembre.* 2001
10. HARRETY, K.P; WHITTE, MJ; RUBIN, PC. Doppler Uteroplacental waveforms un Pregnancy – Induced Hypertension: A reappraisal. *Lancet* 1: 850. 2006.
11. HODDICK, WK.MAHONY B.S; CALLEN P.W. FILLY RA. Placental Tickness. *Journal Ultrasound Medicine.* 4:479. 1985
12. JACKSON, MR; WALSH, AJ; MORROW, R.J; MULLEN, J.B; LYE, S.J; KNOW, J.K. Reduced placentalñ villous tree elaboration in small-for-gestational-age prenancies: Relationship with umbilical artery Doppler waveforms. *American journal of Obstetrics and Gynecology,* 172,518 – 525. 1995
13. MAIGAARD, S; FORMAN, A ANDERSSON, K.E. Relaxant and contractile effects of some amines and prostoids in miometrial and vascular smooth muscle within the human utero placental unit. *Acta Physiologica Scandinavica.* 128, 33-40.
14. MAC GILLIVRAY I; CAMPBELL, DM. The relevance of hypertension and oedema in pregnancy. *Clin. Exp. Hypertens* 2: 297; 1980
15. Mc FADYN, IR; PRICE, A.B; GEIRSSON, R.T. The relation of birth wieght to histological apperances in vassels of the placental bed. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 93, 476 – 481. 1986
16. PIJNENBORG, R; ANTONY, J; DAVEY, D.A; REES, A; TILTMAN, A; VERCRUYSSSE, L; VAN ASSCHE A. Diacentral bed spiral arteries in the hypertensive disorders pregnancy. *British journal of Obstetrics and Gynaecology.* 98, 648 – 655.
17. PIJNENBORG, R; DIXON, G; ROBERTSON, W.B; BROSENS, Trofoblastic in-vaction
18. ROBERTSON, WB; KHONG, T; BROSENS, Y; SHEPARD B.L; BONNARD, J. The placental bed biopsy: review from three European center. *American Journal Obstetrics and Gynecology.* 115; 401-412. 1986
19. SOSA OLAVARRIA, A. (1995). Perfiles de ondas de velocidad de flujo doppler. *Exploración Doppler en Obstetricia* (pp 15-33. Valencia – Venezuela: Tatum.
20. SOSA OLAVARRIA, A. Perfil hemodinámico fetal mediante OVF Doppler. *Exploración Doppler en Obstetricia Valencia- venezuela.* pp 145 – 150. 1995
21. MARTINEZ OJEDA, J. Perfil hemodinámico fetal en la preeclampsia durante el último trimestre de embarazo: Estudio macromorfometrico placentario. Tesis de grado. Universidad de Carabobo. INSALUD-CHET; Valencia – Venezuela. 1996
22. VALDES, G; OYARZUM, E. Síndromes hipertensivos del embarazo I. En Pérez Sánchez. *Obstetricia.* 535 – 555. Santiago de Chile. Mediterráneo. 1985

P

Precisión diagnóstica de la onda P para Crecimiento Auricular Izquierdo (CAI) en pacientes con Cardiopatía Hipertensiva en dos centros asistenciales de la ciudad de Valencia durante Noviembre 2006-Mayo 2007

Bujanda Enrique*, Burgos Alejandra*, Carrero Maria*, Bermúdez Aléxis*
Escuela de Medicina FCS – Universidad de Carabobo – Valencia, Venezuela.

Recibido: 02/10/2008

Aceptado: 26/11/2008

Resumen

Objetivos: Evaluar precisión diagnóstica de la onda P para CAI en pacientes con cardiopatía hipertensiva utilizando como prueba de oro el cálculo de volumen auricular izquierdo por ecocardiograma transtorácico.

Antecedentes: Los cambios electrocardiográficos de la onda P, han sido utilizados para diagnosticar el CAI ya que no existen medios clínicos que puedan detectarla. En la cardiopatía hipertensiva dichos cambios no han sido suficientemente estudiados para definir su precisión diagnóstica y su utilidad práctica en la clínica.

Métodos: Se estudió una muestra de 32 pacientes con cardiopatía hipertensiva con función sistólica ventricular izquierda normal a quienes se les realizó ecocardiograma transtorácico modo 2D y ECG de superficie de 12 derivaciones.

Resultados: De 32 pacientes con cardiopatía hipertensiva se observó anormalidad de la onda P en el ECG en 15 pacientes (46.9%) y el resto (53.1%) no presentó dicha anormalidad. En el estudio ecocardiográfico se halló que 15 pacientes (46,9%) presentan volumen auricular izquierdo indexado mayor de 21 ml/m². La comparación de ambos resultados proyectó lo siguiente: se observa que tanto el ecocardiograma como el electrocardiograma arrojaron la misma cantidad de pacientes con CAI, sólo coinciden en 9 pacientes (60%). Existen 6 pacientes (40%) que presentan CAI diagnosticado por ecocardiografía pero que no se ven reflejados en el estudio electrocardiográfico. Cada estudio por separado indica que 17 integrantes de la muestra no presentan CAI; sin embargo se observa que sólo 11 pacientes (64,7%) coinciden en la ausencia de CAI tanto en ecocardiograma como en electrocardiograma. Se encontró que 6 de los pacientes que presentan una aurícula izquierda de tamaño normal al estudio ecocardiográfico, no cumplen los rasgos diagnósticos por electrocardiografía para determinar la modificación del atrio izquierdo.

Conclusión: Este estudio demuestra que la anormalidad de la onda P, no es un buen indicador para diagnosticar CAI en pacientes hipertensos con cardiopatía, mostrando una sensibilidad de 60%. Así mismo, su ausencia no descarta CAI ya que su especificidad alcanzó 65%. El ecocardiograma sigue siendo el método no invasivo diagnóstico.

Palabras clave: crecimiento auricular izquierdo, CAI, cardiopatía hipertensiva, hipertensión arterial, electrocardiografía. Estudiantes de pregrado de V año de medicina de la Universidad de Carabobo.

Alejandra Burgos E-mail: alejaburgos@hotmail.com

Abstract

Objective: Evaluate the diagnostic precision of the abnormality of P wave for left atrial enlargement (LAE) in patients with Hypertensive heart disease, using as gold standard the measurement of left atrial volume by transthoracic echocardiography.

Background: The electrocardiographic changes of P wave have been used to diagnose LAE in the past because there were no clinical means that could detect it. In the hypertensive heart disease (HHD) the above mentioned changes have not been sufficiently studied to define its diagnostic precision.

Methods: We evaluated 32 patients with HHD, with normal left systolic ventricular function to whom were submitted to 2D transthoracic echocardiography and a standard 12 lead electrocardiography (EKG) studies.

Results: We observed the P wave abnormality in the EKG of 15 patients (46.9%) and the other 17 (53.1%) did not present any changes related to LAE. It was found that 15 patients (46,9%) presented a Left Atrial Volume index (LAVi) > 29 ml/m², in the echocardiographic study. The comparison of both results projected the following: We observed that the echocardiographic and the EKG studies showed the same amount of patients with LAE, only matching 9 patients (60%). Of the 32 patients, 6 (40%) presented LAE diagnosed by echocardiography study, however this diagnosis did not correspond to their electrocardiographic results. Every study separately indicated that 17 patients did not present LAE. Although, It was observed that only 11 patients (64,7%) correspond with the absence of LAE so much in the echocardiographic as in electrocardiographic results. Other finding was that 6 of the patients who presented a normal LAVi in the echocardiography study, did not fulfill the diagnostic features in electrocardiographic study to determine LAE.

Conclusion: This study demonstrates that the abnormality of the P wave is not a good marker to diagnose LAE in patients with Hypertensive heart disease (sensitivity=60%). Likewise, its absence does not reject LAE diagnosis itself (specificity = 65%). The echocardiography continues being the best not-invasive diagnosis method for LAE.

Keywords: left atrial enlargement, LAE, hypertensive heart disease, arterial hypertension, electrocardiography.

La hipertensión arterial (HTA) es un problema de salud pública, es además uno de los factores de riesgo más importante para la aparición de enfermedades que pueden causar la muerte, como enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, entre otras¹⁻⁵. Sólo en la ciudad de Valencia - Venezuela, se observó una prevalencia de HTA de 40,4 % en la población adulta⁶.

La afectación cardíaca inducida por la hipertensión arterial, incluye una amplia gama de alteraciones que van desde la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), hasta el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva⁷⁻¹². El crecimiento auricular izquierdo (CAI) es una de las alteraciones utilizadas como marcador predictivo independiente, para accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y muerte¹³⁻²⁰. El CAI es un signo de adaptación o remodelado cardíaco en la hipertensión arterial; estando relacionado con el tiempo de evolución de la misma²¹.

El crecimiento auricular izquierdo (CAI), a diferencia de la HVI o dilatación del ventrículo izquierdo, no ha sido estudiado tan exhaustivamente.

El ECG es usado como una herramienta económica de exploración inicial para valorar el daño de órgano blanco en el paciente hipertenso^{22,23}. Ha mostrado utilidad para evaluar la presencia HVI²⁴⁻²⁷, isquemia e infarto del miocardio y arritmias en general. No obstante, en el ECG se describen anomalías de la onda P asociada a CAI^{28,29} el cual se puede observar si la porción terminal de la onda P tiene una duración mayor o igual a 0.04 segundos y una profundidad de 1 mm o más^{26,30}, o si su producto es ≥ 0.04 mm x seg (Índice de Morris) (anexo 1)^{31,32}. Este es uno de los signos reportados en la literatura con mayor sensibilidad.

Existen otros métodos diagnósticos no invasivos que tienen mayor sensibilidad para estimar el CAI que el ECG, como lo es la ecocardiografía^{28,33,34}, siendo en este, la determinación del volumen del atrio izquierdo el elemento de predicción más fuerte³⁵⁻⁴⁰, pero su aplicación requiere de equipo especial, personal entrenado y de altos costos, lo cual lo hacen impráctico. Además, Venezuela es un país con un sistema sanitario en vías de desarrollo, en el cual los recursos dedicados al cuidado de la salud, no son suficientes para cubrir todas las necesidades de la población⁴¹, por lo tanto debería protocolizarse métodos de diagnóstico simples, económicos e igualmente no invasivos, como el electrocardiograma (ECG). Sin embargo se desconoce cuál es la capacidad de precisión que tiene el ECG para demostrar el CAI en los pacientes que padecen de Cardiopatía hipertensiva. Este hecho predispone a la Comunidad Médica, en especial la Comunidad Cardiológica, a prescindir de este instrumento para tal fin. Por tal motivo, la ecocardiografía luce como el único método no invasivo ideal para el diagnóstico de CAI en los pacientes

con Cardiopatía hipertensiva, pero esta realidad no amaina las desventajas de este estudio imagenológico por lo que observamos una dificultad que resolver.

Es por ello que el siguiente estudio evaluará la fidelidad y certeza del electrocardiograma para diagnosticar el Crecimiento Auricular Izquierdo (CAI) en pacientes con Cardiopatía Hipertensiva contrastado con el volumen de la aurícula izquierda (AI) por ecocardiografía 2D; determinando de esta forma la precisión diagnóstica del ECG en las anomalías de la onda P, en el índice terminal de la derivación V1, en comparación con los hallazgos ecocardiográficos obtenidos en los mismos pacientes.

Se trata de un estudio clínico prospectivo, de tipo evaluativo, con un nivel analítico, no experimental, transversal.

La población está constituida por un total de 100 pacientes con diagnóstico de Hipertensión arterial que acudieron a la consulta externa de Cardiología del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde, y a la consulta de la Unidad de Cardiología no invasiva del Hospital Metropolitano del Norte entre noviembre 2006 y agosto 2007.

Para la selección de la muestra, se consideraron criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de Hipertensión arterial tratada o no tratada, y con diagnóstico de Hipertrofia Ventricular Izquierda de acuerdo a los parámetros electrocardiográficos (anexo 2). Los criterios de exclusión fueron los siguientes: pacientes con cardiopatías valvulares aórtica o mitral (estenosis o insuficiencia); fibrilación auricular o arritmias auriculares; pacientes con miocardiopatía dilatada o hipertrófica; cardiopatías congénita; disfunción sistólica ventricular izquierda con FE <40%, pacientes con enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica (EBPOC).

De la población sólo 32 pacientes reunieron los criterios de inclusión.

La realización de la historia clínica fue factor fundamental para la elección de los pacientes debido a que mediante ella se determinó si reúnen o no los criterios de inclusión necesarios para realizar el estudio.

El otro instrumento utilizado fue la recolección de los hallazgos electrocardiográficos, el cual consta de los siguientes parámetros: (anexo 3)

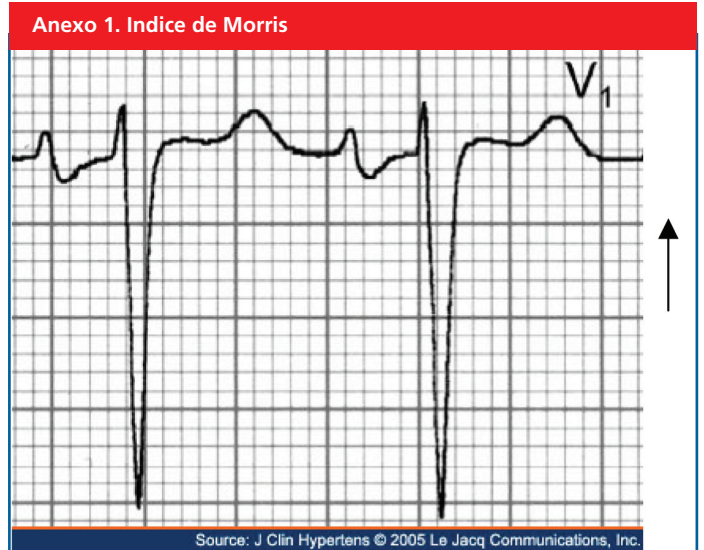
El índice terminal de la onda P, criterios de Sokolow-Lyon, el Sistema de puntuación de Romhilt-Estes y criterios de Minnesota.

Los hallazgos ecocardiográficos comprenden un encabezado donde se identifica el paciente y se toman datos relevantes como: edad, sexo, frecuencia cardíaca, presión arterial, peso, estatura, superficie corporal.

Existen un segmento donde se recolectará datos referentes al volumen, diámetros y área de las cámaras cardíacas, masa ventricular izquierda, fracción de eyección sistólica del VI, diámetros valvulares y evaluación doppler de la hemodinamia intracardiaca.

Previo consentimiento informado y elaboración de historia clínica, se evaluó a los pacientes con diagnóstico de HTA, y posteriormente bajo supervisión de especialista, se realizó electrocardiograma de 12 derivaciones estándar (miembros y precordiales) con equipo Hewlett-Packard estandarizado a 1 milivoltio y a una velocidad de 25 mm/seg.

Los hallazgos electrocardiográficos constan de los siguientes parámetros: el Índice Terminal de la onda P en Derivación V1, criterios de Sokolow-Lyon, el Sistema de puntuación de Romhilt-Estes, y los criterios de Minnesota. La morfología de la onda P fue analizada manualmente por calipers y tablas de medición, bajo visión aumentada con la utilización de una lupa, sobre la duración y amplitud de la terminal negativa de la onda P en la derivación V1 (índice de Morris).



Inmediatamente, el especialista practicó a todos los pacientes un ecocardiograma transtorácico con equipo Hewlett-Packard Modelo Sonos 2500 con capacidad de ecocardiografía Modo M, bidimensional y Doppler.

La determinación del Volumen Auricular Izquierdo, se realizó mediante el cálculo de los diámetros anteroposterior en modo M, anteroposterior y transverso en toma apical 4 cámaras, en 2D de la aurícula izquierda. Utilizando la ecuación $VAI = 0.56 \times (D1 \times D2 \times D3)$ indexado a la superficie corporal. (anexo 4).

De los hallazgos ecocardiográficos se recolectaron datos referentes al volumen, diámetros y área de las cámaras cardíacas, masa ventricular izquierda, fracción de eyección del VI, diámetros valvulares y evaluación doppler de la hemodinamia intracardiaca.

Posterior a estas evaluaciones se determinaron los pacientes que reunían los criterios de inclusión.

Luego de obtenido la totalidad de datos, estos fueron recolectados para ser procesados mediante el paquete estadístico SPSS 10, se presentan gráficos y cuadros estadísticos de frecuencia absoluta y relativa. Así mismo, se realizaron pruebas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, Accuracy, razón de verosimilitud positiva y negativa; con la finalidad de describir el rendimiento del electrocardiograma en relación al ecocardiograma para el diagnóstico de Crecimiento Auricular Izquierdo en pacientes con Cardiopatía Hipertensiva.

Anexo 2. Criterios Electrocardiográficos de Hipertrofia Ventricular Izquierda utilizados			
Sistema de Puntuación de Romhilt-Estes			
Complejo QRS	Amplitud onda R en derivación de extremidades	≥ 20 mm	1 punto
	Amplitud onda S en derivación de extremidades	≥ 20 mm	
	Amplitud onda R en V5 o V6	≥ 30 mm	
	Amplitud onda S en V1 o V2	≥ 30 mm	
	Duración del QRS	≥ 0,09 seg	
	Deflexión Intrínseca de QRS en V5 o V6	≥ 0,05 seg	
Desviación a la izquierda del Eje de Activación ventricular		-30° o más negativo	2 puntos
Segmento ST	Cambios en segmento ST sin uso de digitálicos		3 puntos
	Cambios en segmento ST con uso de digitálicos		1 punto
Onda P	Profundidad de Negatividad terminal de onda P en V1	≥ 1 mm	3 puntos
	Duración de la negatividad de onda P en V1	≥ 0,04 seg	
Interpretación: Si la suma de puntos es ≥ 4, el diagnóstico de HVI es probable. Si la suma de puntos es ≥ 5, el diagnóstico de HVI es seguro.			
Sokolow-Lyon			
Onda S en V1 + Onda R en V5 o V6		≥ 35 mm	
Onda R en aVL		≥ 11 mm	
Minnesota			
Amplitud de Onda R en D1		> 15 mm	

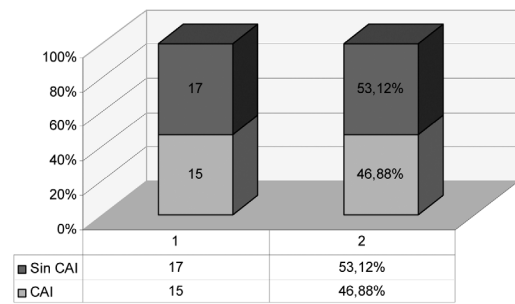
Anexo 4. Valores y límites de referencia para dimensiones y volúmenes del Atrio Izquierdo								
Dimensiones Atriales	Mujeres				Hombres			
	Rango de referencia	Mediana-mente anormal	Moderada-mente anormal	Severa-mente anormal	Rango de referencia	Mediana-mente anormal	Moderada-mente anormal	Severa-mente anormal
Diámetro AI, cm	2.7 – 3.8	3.9 – 4.2	4.3 – 4.6	≥4.7	3.0 – 4.0	4.1 – 4.6	4.7 – 5.2	≥5.2
Diámetro AI /ASC, cm/m ²	1.5 – 2.3	2.4 – 2.6	2.7 – 2.9	≥3.0	1.5 – 2.3	2.4 – 2.6	2.7 – 2.9	≥3.0
Diámetro axial menor AD, cm	2.9 – 4.5	4.6 – 4.9	5.0 – 5.4	≥5.5	2.9 – 4.5	4.6 – 4.9	5.0 – 5.4	≥5.5
Diámetro axial menor AD /ASC, cm/m ²	1.7 – 2.5	2.6 – 2.8	2.9 – 3.1	≥3.2	1.7 – 2.5	2.6 – 2.8	2.9 – 3.1	≥3.2
Área atrial								
Área AI, cm ²	≤20	20 – 30	30 – 40	>40	≤20	20 – 30	30 – 40	>40
Volumen atrial								
Volumen AI, ml	22 – 52	53 – 62	63 – 72	≥73	18 – 58	59 – 68	69 – 78	≥79
Volumen AI /ASC, mL/m ²	22 ± 6	29 - 33	34 - 39	≥40	22 ± 6	29 - 33	34 - 39	≥40

ASC: Área de superficie corporal
AI: Atrio Izq.
AD: Atrio Der.

Entre noviembre de 2006 y mayo de 2007 de una población examinada de 100 pacientes se seleccionaron 32, los cuales fueron incorporados en esta investigación. Estos 32 pacientes cumplían los requisitos detallados anteriormente para su inclusión en el proyecto de investigación. Los mismos se sometieron a interrogatorio y examen clínico general y a la realización de estudios electrocardiográficos y ecocardiográficos. Estos fueron los resultados obtenidos:

Gráfico 1

Diagnóstico de Crecimiento Auricular Izquierdo por Electrocardiograma en pacientes con Cardiopatía Hipertensiva en dos centros asistenciales de la ciudad de Valencia entre Noviembre 2006-Mayo 2007"

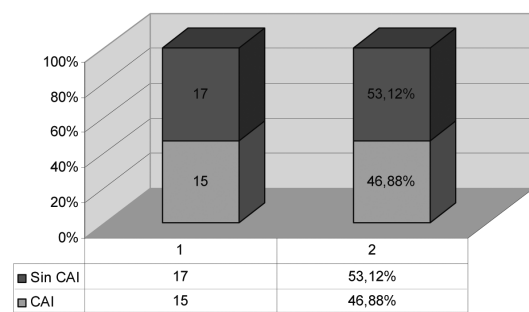


Fuente: Datos obtenidos de la investigación, "Precisión diagnóstica de la onda P para Crecimiento Auricular Izquierdo en pacientes con Cardiopatía Hipertensiva en dos centros asistenciales de la ciudad de Valencia entre Noviembre 2006-Mayo 2007"

El electrocardiograma, mediante la presencia y medición de una negatividad Terminal de la onda P en la derivación V1 mayor a 0,01 mV o 1 mm, logró diagnosticar 15 pacientes con esta anomalía (46.9%) de la muestra de 32 pacientes y 17 pacientes (53.1%) que no presentan dicho rasgo electrocardiográfico.

Gráfico 2

Diagnóstico de Crecimiento Auricular Izquierdo por Ecocardiograma en pacientes con Cardiopatía Hipertensiva en dos centros asistenciales de la ciudad de Valencia entre Noviembre 2006-Mayo 2007"



El electrocardiograma, mediante la presencia y medición de una negatividad Terminal de la onda P en la derivación V1 mayor a 0,01 mV o 1 mm, logró diagnosticar 15 pacientes con esta anomalía (46.9%) de la muestra de 32 pacientes y 17 pacientes (53.1%) que no presentan dicho rasgo electrocardiográfico.

Se halló por estudios ecocardiográficos, que 15 pacientes (46,9%) del total de la muestra presentan crecimiento auricular izquierdo midiendo el volumen auricular indexado como indicador de esta patología. El resto de los pacientes no presentó desarrollo de enfermedad en el atrio izquierdo para el momento del estudio.

Cuadro 1. Comparación de diagnóstico por electrocardiograma y diagnóstico por ecocardiograma. Precisión diagnóstica de la onda P para Crecimiento Auricular Izquierdo en pacientes con Cardiopatía Hipertensiva en dos centros asistenciales de la ciudad de Valencia entre Noviembre 2006-Mayo 2007

EkG	ECO				TOTAL
	Con CAI		Sin CAI		
	F	FR(%)	f	FR(%)	
Con CAI	9	60%	6	35,30%	15
Sin CAI	6	40%	11	64,70%	17
TOTAL	15	100%	17	100%	32

Fuente: Datos obtenidos de la investigación, "Precisión diagnóstica de la onda P para Crecimiento Auricular Izquierdo en pacientes con Cardiopatía Hipertensiva en dos centros asistenciales de la ciudad de Valencia entre Noviembre 2006-Mayo 2007"

En relación a la comparación de los resultados de las dos pruebas diagnósticas; se observa que, tanto el ecocardiograma como el electrocardiograma arrojaron la misma cantidad de pacientes con CAI, solo coinciden entre sí en 9 pacientes (60%). Existen 6 pacientes (40%) que presentan CAI diagnosticado por ecocardiografía pero que no se ven reflejados en el estudio electrocardiográfico. De la misma manera, ambos estudios indican que existen 17 integrantes de la muestra que no presentan CAI; sin embargo se observa que en realidad son 11 (64,7%) pacientes que manifiestan CAI por medio del ecocardiograma y el electrocardiograma. Encontramos que de la totalidad de pacientes que presentan una aurícula izquierda de tamaño normal al estudio ecocardiográfico, 6 pacientes cumplen los rasgos diagnósticos por electrocardiografía para determinar la modificación del atrio izquierdo.

Cuadro 2. Tabla de contingencia. Precisión diagnóstica de la onda P para Crecimiento Auricular Izquierdo en pacientes con Cardiopatía Hipertensiva en dos centros asistenciales de la ciudad de Valencia entre Noviembre 2006-Agosto 2007

Electrocardiograma	Ecocardiograma		Total
	CAI	Sin CAI	
Positivo (con CAI)	9 (a)	6 (b)	15
Negativo (sin CAI)	6 (c)	11 (d)	17
Total	15	17	32

Fuente: Datos obtenidos de la investigación, "Precisión diagnóstica de la onda P para Crecimiento Auricular Izquierdo en pacientes con Cardiopatía Hipertensiva en dos centros asistenciales de la ciudad de Valencia entre Noviembre 2006-Mayo 2007"

$$\text{Sensibilidad: } a/(a+c) = 60\%$$

$$\text{Especificidad} = d/(d+b) = 64,7\%$$

$$\text{Valor predictivo positivo} = a/(a+b) = 60\%$$

$$\text{Valor predictivo negativo} = d/(d+c) = 64,7\%$$

$$\text{Accuracy} = a+d/a+b+c+d = 62,5\%$$

Razón de verosimilitud positiva = Sensibilidad/ (1- Especificidad) = 1,69

Razón de verosimilitud negativa = Especificidad/ (1- Sensibilidad) = 1,62

El cuadro 2 muestra la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del Electrocardiograma para el diagnóstico de CAI contra el Ecocardiograma.

Por más de 20 años, la morfología de la onda P en el ECG de superficie ha sido utilizada para diagnosticar CAI. Cuatro anomalías de la onda P tales como: duración de la onda P mayor de 110 msg en derivación DII; la relación entre la duración de la onda P y la duración del PR en DII mayor de 1,6; aumento del producto de la duración por la amplitud de la porción terminal de la onda P en la derivación V1 mayor de 0,04; y el empastamiento o depresión de la onda P, usualmente observado en la derivación DII con un intervalo entre los lomos mayor de 40 msg (P mitral), han sido asociados con crecimiento auricular izquierdo. Estas morfologías de la onda P se han reportado como poco sensibles (30-60%) pero muy específicas (90%). La combinación de las varias morfologías de la onda P no mejora ni la sensibilidad ni la especificidad⁴². Muchos de estos resultados son reflejo de estudios en cardiopatías valvulares (estenosis mitral, estenosis aortica, etc.)

Teniendo en consideración que la población estudiada, cumplía criterios de cardiopatía asociada a la hipertensión arterial, debido a que eran hipertensos con HVI al ECG, la anomalía de la onda P como signo diagnóstico del CAI, permitió evidenciar la presencia de la misma, en sólo la mitad de los casos (53,12%). Por otro lado el volumen auricular izquierdo aumentado (>21ml/m²), se observó en cerca de la mitad de los casos (46,9%). La coincidencia de ambos se observó en sólo 9 de 15 pacientes (60%). Así mismo, el ECG no logró descartar con alta especificidad el crecimiento auricular izquierdo en quienes no tenían la anomalía de la onda P. La fórmula de Accuracy, arrojó un 62,5% de probabilidad de que el estudio electrocardiográfico identifique correctamente los individuos enfermos y sanos.

La razón de verosimilitud positiva indicó que existe 1,69 veces más probabilidad de que un paciente con crecimiento auricular izquierdo presente la anomalía de la onda P en el ECG. La razón de verosimilitud negativa proyecta 1,62 veces la probabilidad de que un paciente sin CAI presente la onda P con características normales. Las medidas de precisión diagnóstica, mostraron una modesta sensibilidad y especificidad (60% y 65% respectivamente), lo cual califica al ECG como de poca utilidad práctica para el diagnóstico y descarte de CAI en pacientes con cardiopatía hipertensiva.

Los resultados de este estudio coinciden con los hallazgos de Birkbeck et al. donde la fuerza terminal de la onda P (índice de Morris) no se correlacionó con crecimiento auricular izquierdo⁴³.

Este estudio demuestra que la anomalía de la onda P; específicamente el índice de Morris, no es un buen indicador sensible para diagnosticar crecimiento auricular izquierdo en pacientes hipertensos con cardiopatía, mostrando una sensibilidad de 60%. Asimismo, su ausencia no es un buen indicador para descartar CAI ya que su especificidad alcanzó 65% en los pacientes estudiados.

La anomalía de la onda P (índice terminal de p); no refleja los cambios anatómicos de la AI; específicamente crecimiento de la misma en cardiopatía hipertensiva. Se sugiere estudiar la correlación de disfunción diastólica del VI y anomalía de la onda P para excluir la asociación a trastornos de la función ventricular diastólica.

El ecocardiograma sigue siendo el método no invasivo diagnóstico, demostrando gran sensibilidad y especificidad para determinar CAI en la práctica clínica en pacientes con cardiopatía hipertensiva; se recomienda que el electrocardiograma puede ser de utilidad en aquellos centros, en los cuales no se encuentren dotados de equipos ecocardiográficos.

Se recomienda la realización de cursos de capacitación en la lectura e interpretación del electrocardiograma dirigido a médicos generales con el fin de facilitar su utilización en pro de la salud de la población que acude a los centros de atención primaria.

Referencias

1. Fuster V. Epidemiology of cardiovascular disease and stroke: The three main challenges. *Circulation* 1999; 99: 1132-37.
2. Fragachán F. El Problema de la hipertensión en Venezuela. *Hip Exp Clin* 1992; 1(1): 2-8.
3. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *Arch Intern Med.* 2003;289:2560-2572.
4. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L, editores. *Harrison: Principios de Medicina Interna.* 15va ed. Madrid: McGraw-Hill; 2003.
5. Who Expert Committee on Hypertension Control. Report of a Who expert committee, who technical report. 1996: Series No 862. Geneva; Switzerland : world health organization.
6. Rojas J, Cardona M, Mota I, Ochoa U, Chazzin G, Azuaje M. Asociación Rescate del Corazón, Valencia, Estado Carabobo. Prevalencia de la Hipertensión arterial en la ciudad de Valencia. *AvCardiol* 2004;24 Supl 1:S32.
7. Farías E. Hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda y función ventricular. Sección Hipertensión Arterial, Instituto de Cardiología de Corrientes "J. F. Cabral". Corrientes. Argentina.
8. Gerds E, Oikarinen L, Palmieri V, Otterstad J, Wachtell K, Boman K, et al. Correlates of Left Atrial Size in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy. *Hypertension* 2002;39:739-743.

La **R**evista Latinoamericana de **H**ipertensión indexada en:

- 1) SCIENCES CITATION INDEX EXPANDED (SciSearch)
- 2) JOURNAL CITATION REPORTS/SCIENCE EDITION
- 3) ELSEVIER BIBLIOGRAPHIC DATABASES: EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles and Scopus
- 4) LATINDEX
- 5) LIVECS

Solicitela a través del e-mail:

latinoamericanadehipertension@gmail.com

www.lash-hipertension.org



V

Valores de referencia de nitritos como medida de óxido nítrico plasmático en adolescentes normotensos

Eglé R. Silva: Dra. en Ciencias Médicas, Especialista en Medicina Interna, Greily A. Bermúdez: Médico Especialista en Medicina Familiar, José Joaquín Villasmil: MgSc en Estadística, Mayela Bracho: MgSc en Enfermedades Cardiovasculares, María B. Villamizar: Lic. en Bioanálisis, José L. Chacón: MgSc en Enfermedades Cardiovasculares

Institución responsable: Instituto Regional de Investigación y Estudios de Enfermedades Cardiovasculares. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

Autor correspondiente: Dra. Eglé Silva

Dirección: Avenida Universidad con Prolongación de Calle 67. Edificio del Instituto Regional de Investigación y Estudios de Enfermedades Cardiovasculares. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Código Postal: 4011. Teléfono: 58-261-7521195 Fax: 58-261-7521195

Fuente de financiamiento: FONACIT: Proyecto No. S1-2001001098. Fundahipertension

230

Recibido: 08/09/2008

Aceptado: 26/10/2008

Resumen

Objetivo: Determinar los niveles de referencia de óxido nítrico (NO) plasmático en adolescentes normotensos. **Métodos:** Se estudió a 199 adolescentes, hombres (n=95) y mujeres (n=104), normotensos, no obesos, sin dislipidemia, diabetes mellitus o enfermedad renal. Se registró la Presión Arterial (mmHg) Sistólica (PAS) y Diastólica (PAD). Se tomó sangre venosa para determinación de NO plasmático, que se hizo por quintuplicado en cada sujeto utilizando la Reacción de Griess Reagent. Se aplicó la transformación logarítmica a los valores de NO por no distribuirse normalmente. ANOVA fue utilizado para comprobar el efecto de los factores: género, edad, peso, talla, IMC, circunferencia de cintura, PAS y PAD, sobre el NO. Los valores de referencia del NO (μM) se presentan como Intervalos de Confianza al 95%. **Resultados:** Se detectó NO diferencias estadísticamente significativas para edad ($P<0.05$) y la interacción edad y PAS ($P<0.0001$). Los valores referenciales de NO obtenidos fueron: 18.0136–22.5320 (13-15 años) y 19.8884–25.9179 (16-18 años). Para las combinaciones de edad y PAS fueron: 16.7340–21.5973 (13-15 años, PAS <106.34), 17.8649 – 27.2207 (13-15 años, PAS ≥ 106.34), 24.6774–38.8329 (16-18 años, PAS <106.34) y 16.5425–22.3666 (16-18 años, PAS ≥ 106.34). **Conclusiones:** Edad y PAS son factores importantes en la estimación de niveles basales de NO en adolescentes. Se dispone de valores de referencia de NO para evaluación de función endotelial en adolescentes.

Palabras Claves: Óxido Nítrico, Valores de Referencia, Adolescentes.

Eglé R. Silva E-mail: eglesilvar@yahoo.com

Abstract

Objective: To determine normal reference values of plas-matic nitric oxide (NO) in normotensive adolescents. **Methods:** This prospective study included 199 normotensive adolescents (95 males, 104 females); they were non-obese, non-dyslipidemic, without diabetes mellitus and without end renal disease. The systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) were recording by oscilométric method. The NO was determined five times in each subject using the Griess Reagent Reaction. ANOVA was applied to study the effect of the factors (gender, age, weight, high, BMI, waist circumference, PAS and PAD) on the NO levels. The NO reference values are showed as the 95% Confidence Interval. **Results:** The NO levels (μM) showed statistical significant differences for age ($P<0.05$) and the interaction between age and SBP ($P<0.0001$). The NO age-related reference values were higher in older adolescents (18.0136–22.5320 for 13-15 years; and 19.8884–25.9179 for 16-18 years). Likewise, the values for the interactiNO between age and SBP were: 16.7340–21.5973 (13-15 years and SBP <106.34); 17.8649 – 27.2207 (13-15 years and SBP ≥ 106.34); 24.6774–38.8329 (16-18 years and SBP <106.34) and 16.5425–22.3666 (16-18 years and SBP ≥ 106.34). **Conclusions:** The NO values are associated to the age and SBP in healthy adolescents. The NO reference values in adolescents are well known from this study.

Key Words: Nitric Oxide, Referecen Values, Adolescents.

El Oxido Nítrico (NO) es un gas soluble, sintetizado de la L-arginina a través de la acción catalizadora de la NO sintetasa y liberado por el endotelio vascular y otros tejidos¹. Por su naturaleza gaseosa, actúa como un soluto no cargado en la mayoría de los procesos biológicos; y como radical libre, que es, exhibe una vida media de segundos, siendo capaz de combinarse con rapidez a otros radicales libres². Las principales vías metabólicas del NO incluyen, la oxidación a nitrato por la oxihemoglobina en los glóbulos rojos, y la autooxidación a nitrito; nitratos y nitritos circulan en la sangre y son excretados por la orina³.

Las concentraciones de NO en el cuerpo varían dependiendo de cada tejido o compartimiento que se considere y de la actividad de la NO sintetasa^{4,5}; su producción endógena juega un importante papel en la homeostasis vascular, neurotransmisión y mecanismos de defensa inmunológicos⁶; sin embargo, su cuantificación directa en líquidos biológicos es difícil por la naturaleza muy reactiva de la molécula⁷. La concentración de los metabolitos del NO en plasma, suero y orina pueden ser considerados como concentraciones de NO en humanos, puesto que, los nitritos circulantes reflejan la actividad de la NO sintetasa endotelial constitutiva; y los nitratos excretados indican la producción sistémica de NO^{8,9}; por lo que, las concentraciones de nitritos en plasma son el resultado de la formación y el consumo del NO¹⁰.

El NO es considerado un potente vasodilatador⁶; destacando, entre sus funciones principales, la regulación del tono vascular; interviene, de esta manera, en el mantenimiento de la Presión Arterial (PA) normal¹¹. Se ha publicado considerable evidencia que demuestra un incremento de la PA en animales y en humanos relacionado con una deficiente liberación basal de NO^{12,15}.

En adultos con hipertensión arterial esencial la producción de NO ha mostrado estar disminuida comparado con adultos normotensos¹¹. En niños, la infusión de L-arginina se ha relacionado con la disminución de la PA, sugiriendo un aumento en la producción de NO por esta vía¹⁶; sin embargo, otros estudios han sugerido una actividad normal o incrementada de la sintetasa de NO en hipertensión arterial en esta población¹⁷.

La función endotelial se deteriora con el incremento de la edad en sujetos adultos sanos, siendo diferente la tasa de declinación en hombres que en mujeres^{18,19}. En niños y adolescentes se ha demostrado que la disfunción endotelial y el estrés oxidativo son importantes factores etiológicos en aterosclerosis y disfunciones vasculares relacionadas con hipertensión arterial^{20,22}, lo cual sugiere que pudiera existir un deterioro en la producción de NO relacionada con la edad y el género. Sin embargo, la literatura investigada no provee estándares de referencia de valores basales de NO en adolescentes que permita evaluar la existencia de dis-

función endotelial por este método en esta población. Por estas razones se realizó el presente estudio, cuyo objetivo fue el de establecer los niveles plasmáticos basales de NO en adolescentes normotensos.

Sujetos

Se evaluaron 240 adolescentes, de los cuales fueron incluidos en el estudio 199 sujetos no-obesos, con edad de 13 a 18 años (Media: 15 años, Desviación Estándar: 2 años), hombres (n=95, 46,5%) y mujeres (n=104, 52,5%). Fueron excluidos 41 sujetos por presentar exámenes de laboratorio anormales (hemoglobina, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos, glicemia o creatinina) que pudieran interferir en los valores normales de nitritos en plasma. Todos los individuos incluidos eran no fumadores, con valores de presión arterial normal, y sin dislipidemia, ni diabetes mellitus y/o enfermedad renal. La muestra fue seleccionada al azar simple de estudiantes de educación secundaria provenientes de Instituciones Educativas de la ciudad de Maracaibo, Venezuela. El consentimiento informado por escrito para la participación en el estudio fue obtenido de los representantes legales de cada uno de los adolescentes.

A todos los individuos incluidos se les aplicó una encuesta cardiovascular para registro de edad, género, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de cintura (CC). El IMC fue tomado para incluir a los adolescentes no obesos, siendo incluidos en el estudio aquellos sujetos con $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$ ²³. La presión arterial (PA) fue registrada en tres ocasiones, con dos semanas de intervalo entre cada registro, utilizando el método oscilométrico (Dinamap), en el brazo derecho, en posición sentado, y con brazaletes adecuados según la circunferencia braquial de cada individuo. Fueron considerados normotensos a los adolescentes con valores de PA menores al percentil 95th para su edad, sexo y talla²⁴.

Así mismo, una muestra de sangre venosa fue tomada en la mañana, luego de un ayuno de 12 horas para la determinación de lipoproteínas séricas, glicemia y creatinina en sangre. Colesterol total, Lipoproteína de Alta Densidad (HDL-Colesterol) y Triglicéridos fueron medidos utilizando métodos enzimáticos estándar (Boehringer-Mannheim) con un analizador automático Dimensión AR. La concentración de Lipoproteína de Baja Densidad (LDL-Colesterol) fue calculada utilizando la ecuación de Friedewald²⁵. La glucosa en sangre fue medida mediante la adaptación del método de la deshidrogenada de hexoquinasa-glucosa-6-fosfato; y la creatinina sérica fue medida a través de una modificación de la Reacción de Jaffe; para ambas reacciones se utilizó una técnica cinética dicromática, y fueron procesadas con un equipo automatizado (DUPNOT). Se consideraron adolescentes sin dislipidemia, sin diabetes mellitus y sin enfermedad renal aquellos individuos con valores de colesterol, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos, glicemia y creatinina en sangre normales para su edad²⁶.

Determinación de Oxido Nítrico

La determinación de oxido nítrico plasmático (NO = medido como nitritos) se realizó a cada sujeto en cinco oportunidades, las cuales fueron alicuotas, tomándose el promedio de las cinco mediciones para el análisis, y fue procesada a partir de muestras de plasma obtenidas de sangre venosa tomada en la mañana luego de un ayuno de 12 horas, sin ningún tipo de restricción en la ingestión de alimentos que pudieran contener NO o sus precursores, y fueron refrigeradas a -3°C . El valor de NO (μM) fue obtenido a través del análisis de estas muestras aplicando la Reacción de Griess Reagent²⁷, la cual se basa en una reacción química que utiliza sulfanilamida y N-1-naphthyl-enediamine dihydrochloride (NED) bajo condiciones ácidas (del ácido fosforico); este sistema detecta nitritos en una variedad de matrices biológicas tales como el suero, los cuales fueron leídos utilizando un Lector de MicroElisa modelo 550, marca Biorad.

Análisis de los datos

Los datos se presentan como promedio \pm desviación estándar para cada uno de los factores incluidos en el estudio. Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para probar la hipótesis de normalidad de la variable NO, encontrándose que esta hipótesis fue rechazada (Z de Kolmogorov-Smirnov = 2,265, $P < 0,05$) (Figura 1), por esta razón se recurrió a la transformación logarítmica para la variable mencionada y se encontró que esta nueva variable presenta un comportamiento de acuerdo con la distribución normal (Z de Kolmogorov-Smirnov = 1,205) aceptándose la hipótesis de normalidad (Figura 2). Se aplicó el ANOVA para comprobar el efecto de los factores: género, edad, peso, talla, IMC, circunferencia de cintura, presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD), sobre la variable dependiente: Oxido Nítrico. Para estudiar el efecto de estos factores los adolescentes fueron categorizados en dos grupos de acuerdo con la mediana de cada uno de los factores incluidos en el análisis, quedando los siguientes grupos:

- Grupo de Edad: Edad₁: Adolescentes con edad < 16 años. Edad₂: Adolescentes con edad \geq 16 años.
- Grupo de Peso: Peso₁: Adolescentes con Peso < 49,86 Kg. Peso₂: Adolescentes con Peso \geq 49,86 Kg.
- Grupo de Talla: Talla₁: Adolescentes con Talla < 1,63 mt. Talla₂: Adolescentes con Talla \geq 1,63 mt.
- Grupo de IMC: IMC₁: Adolescentes con IMC < 19 Kg./mt². IMC₂: Adolescentes con IMC \geq 19 Kg./mt².
- Grupo de PAS: PAS₁: Adolescentes con PAS < 106,34 mmHg. PAS₂: Adolescentes con PAS \geq 106,34 mmHg.
- Grupo de PAD: PAD₁: Adolescentes con PAD < 57,34 mmHg. PAD₂: Adolescentes con PAD \geq 57,34 mmHg.

Los valores de referencia del NO plasmático fueron calculados a partir de la transformación logarítmica y se presentan como los Intervalos de Confianza al 95% de los correspondientes antilogaritmos. Un valor de $P < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos fueron efectuados con el software SPSS (SPSS versión 12,0, SPSS Inc).

Figura 1: Histograma para los valores de nitritos como medida de oxido nítrico

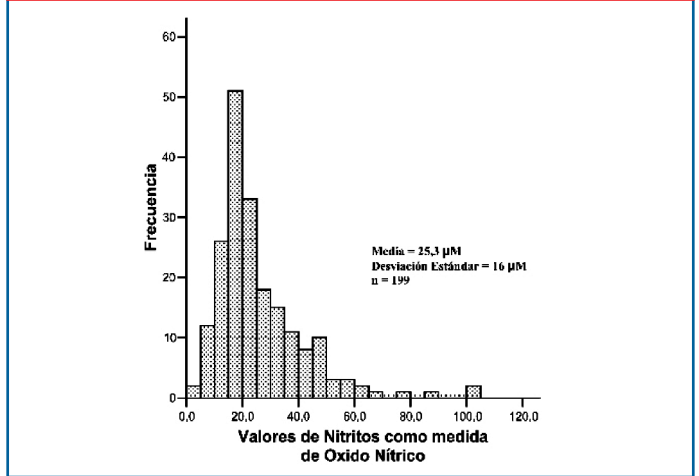
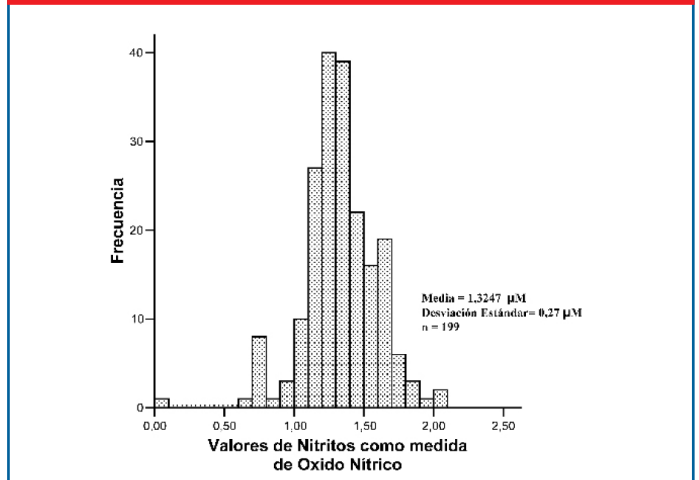


Figura 2: Histograma para el logaritmo decimal de los valores de nitritos como medida de oxido nítrico



Resultados

Características generales de los sujetos estudiados

La Tabla I muestra las características demográficas y basales de todos los sujetos estudiados, y según el género. Se evidencia que el género masculino presenta valores significativamente mayores ($P < 0,0001$) que el femenino en: peso, talla, circunferencia de cintura, presión arterial sistólica, glicemia y creatinina en sangre. Por otro lado, las mujeres exhiben cifras significativamente más elevadas que los hombres de Colesterol Total, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol y Triglicéridos ($P < 0,0001$).

El análisis de los grupos de edad demostró que los sujetos de mayor edad presentan valores más elevados de peso, talla, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, presión arterial sistólica y diastólica que los de menor edad, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($P < 0,0001$) como se muestra en la Tabla II.

Factores con efecto sobre los niveles de oxido nítrico

En la Tabla III se muestran la media de los valores de nitritos como medida de ON plasmático obtenida en cada uno de los factores incluidos en el estudio. Para investigar

los factores que afectan los niveles de NO plasmático se aplicó el ANOVA. El modelo aditivo lineal establecido para el ANOVA incluyó los siguientes factores: género, grupo de edad, grupo de peso, grupo de talla, grupo de IMC, grupo de PAS, grupo de PAD, y las interacciones de primer orden entre estos factores. Este análisis, aplicado a los valores logarítmicos del NO, solo detectó diferencias estadísticamente significativas para la interacción entre grupo de edad y grupo de PAS ($P < 0,01$). Con el propósito de mejorar las estimaciones de los efectos principales componentes de esta interacción, se utilizó un modelo aditivo lineal incluyendo los factores principales: grupo de edad, grupo de PAS y la respectiva interacción. En este caso, el ANOVA detectó diferencias significativas para grupo de edad ($P < 0,05$) y para la interacción de grupo de edad con grupo de PAS ($P < 0,0001$). No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de NO plasmático entre género, grupos de peso, grupos de talla, grupos de IMC y grupos de PAD, ni entre sus interacciones de primer orden.

Tabla I. Características generales de todos los adolescentes y según género

	Todos (n = 199)	Masculino (n = 95)	Femenino (n = 104)	P
Edad (años)	15 ± 2	15 ± 2	15 ± 2	NS
Peso (Kg)	50,4 ± 9	53,3 ± 10	47,8 ± 8	0,0001
Talla (mt)	1,63 ± 0,94	1,68 ± 0,09	1,58 ± 0,07	0,0001
Circunferencia de Cintura (cm)	67,1 ± 6	68,9 ± 6	65,5 ± 5	0,0001
IMC (Kg/mt ²)	18,9 ± 2	18,8 ± 2	19,0 ± 2	NS
PAS (mmHg)	106,4 ± 9	108,9 ± 8	104,2 ± 8	0,001
PAD (mmHg)	57,2 ± 6	56,8 ± 6	57,7 ± 7	NS
Glicemia (mg/dL)	88,9 ± 8	90,3 ± 8	87,8 ± 7	NS
Creatinina (mg/dL)	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,0001
Colesterol (mg/dL)	134,4 ± 25	126,7 ± 26	141,4 ± 21	0,0001
HDL – Colesterol (mg/dL)	40,5 ± 10	38,6 ± 9	42,3 ± 9	0,006
LDL – Colesterol (mg/dL)	80,0 ± 22	75,4 ± 22	84,3 ± 22	0,005
Triglicéridos (mg/dL)	70,1 ± 24	66,5 ± 24	73,5 ± 24	NS

Valores expresados como media ± desviación estándar. IMC = Índice de masa corporal. HDL – Colesterol: Lipoproteína de alta densidad. LDL – Colesterol: Lipoproteína de baja densidad. PAD: Presión arterial diastólica. PAS: Presión arterial sistólica

Tabla II. Características generales de la población estudiada por grupo de edad

	Edad 1 (n = 110)	Edad 2 (n = 89)	P
Edad (años)	14 ± 1	17 ± 1	0,0001
Peso (Kg)	46,6 ± 8	55,2 ± 9	0,0001
Talla (mts)	1,59 ± 0,80	1,67 ± 0,91	0,0001
Circunferencia de Cintura (cm)	65,4 ± 5	66,2 ± 5	0,0001
IMC (Kgs/mt ²)	18,3 ± 2	19,7 ± 2	0,0001
PAS (mmHg)	104,2 ± 8	109,3 ± 8	0,0001
PAD (mmHg)	56,3 ± 5	58,5 ± 7	0,013
Glicemia (mg/dL)	89,5 ± 8	88,3 ± 8	NS
Creatinina (mg/dL)	0,66 ± 0,15	0,77 ± 0,20	0,0001
Colesterol (mg/dL)	135,2 ± 25	135,4 ± 25	NS
HDL – Colesterol (mg/dL)	41,3 ± 10	39,6 ± 10	NS
LDL – Colesterol (mg/dL)	80,3 ± 22	79,7 ± 22	NS
Triglicéridos (mg/dL)	70,9 ± 24	69,2 ± 24	NS

Valores expresados como media ± desviación estándar. IMC = Índice de masa corporal. HDL – Colesterol: Lipoproteína de alta densidad. LDL – Colesterol: Lipoproteína de baja densidad. PAD: Presión arterial diastólica. PAS: Presión arterial sistólica.

Valores de referencia de Oxido Nítrico

La media de nitritos como medida de NO plasmático en todos los adolescentes fue de 25,3 μM (Intervalo de Confianza al 95%: 23,0 – 27,6 μM). En vista de que únicamente la edad y la interacción de la edad y la PAS fueron los factores que afectan los niveles de NO en este grupo de adolescentes, el cálculo de los valores de referencia de nitritos como medida de NO se determinó para cada uno de los grupos de edad y para cada una de las combinaciones entre grupos de edad y grupos de PAS. En la Tabla IV se muestran los valores referenciales de nitritos como medida de NO obtenidos para cada grupo de edad y en la Tabla V se presentan los correspondientes a las combinaciones que conforman la interacción de grupo de edad con grupo de PAS. Para todos los casos se utilizó un nivel de confianza del 95%. Además, como los límites de los valores de referencia de nitritos como medida de NO son variables aleatorias y su transformación logarítmica se distribuye normalmente, también se les estimó a éstos el intervalo de confianza al 90%.

Tabla IV. Valores de referencia de nitritos como medida de oxido nítrico según los grupos de edad

Grupos de Edad	Límite Inferior (μM)	Límite Superior (μM)
13 – 15 años	18,0 [14,4 – 21,6]*	22,5 [18,9 – 26,1]*
16 – 18 años	19,9 [14,3 – 25,5]*	25,9 [20,3 – 31,5]*

Valores expresados como Intervalos de Confianza al 95%. *Valores expresados como Intervalos de Confianza al 90%.

Tabla V. Valores de referencia de nitritos como medida de óxido nítrico según los grupos de edad por los grupos de presión arterial sistólica

	Límite Inferior (µM)	Límite Superior (µM)
Edad ₁ – PAS ₁	16,7 [11,9 – 21,5]*	21,6 [16,9 – 26,3]*
Edad ₁ – PAS ₂	17,9 [12,5 – 23,2]*	27,2 [21,9 – 326]*
Edad ₂ – PAS ₁	24,7 [12,2 – 37,1]*	38,8 [26,4 – 51,3]*
Edad ₂ – PAS ₂	16,5 [12,2 – 21,0]*	22,4 [17,9 – 26,8]*

Valores expresados como Intervalos de Confianza al 95%. *Valores expresados como Intervalos de Confianza al 90%. Edad 1: Adolescentes con edad <16 años. Edad2: Adolescentes con edad ≥ 16 años. PAS1: Adolescentes con presión arterial sistólica < 106.34 mmHg. PAS2: Adolescentes con presión arterial sistólica ≥ 106.34 mmHg

Discusión

El endotelio vascular juega un papel importante en la aterogénesis, puesto que las células endoteliales modulan numerosos procesos claves que mantienen la homeostasis vascular incluyendo el ton vascular. Asimismo, el endotelio sano produce y reacciona a un número de mediadores activos locales, particularmente el NO, manteniendo un balance entre vasodilatación y vasoconstricción, regulando así la resistencia del lecho vascular para ayudar a mantener una adecuada perfusión tisular²⁸. Sin embargo, bajo la influencia de múltiples factores de riesgo, las células endoteliales pueden lesionarse, adoptando un fenotipo disfuncional, principalmente caracterizado por la reducida biodisponibilidad del NO, promoviéndose la acumulación de células inflamatorias en la pared vascular. Estas interacciones entre los factores de riesgo cardiovascular y el endotelio vascular son comúnmente observadas en la primeras dos décadas de la vida; y, en vista de que, los factores de riesgo que están presentes en la infancia y la adolescencia típicamente persisten y usualmente empeoran a medida que el individuo aumenta en edad, es importante la identificación temprana de individuos con riesgo de alteraciones del endotelio para evitar la progresión de la enfermedad haciendo énfasis en el impacto de las intervenciones²⁹.

El presente estudio constituye el primer reporte que evalúa los niveles de NO plasmático en un número importante de adolescentes sanos de Venezuela. Asimismo, el conocimiento de los valores normales de NO plasmático permite tener datos basales que pueden ser comparados con valores de óxido nítrico de sujetos con alteraciones médicas específicas. Los niveles de NO específicos por edad también pueden ser utilizados para determinar cuando el NO plasmático de un individuo aparentemente sano se encuentra dentro del rango esperado. Un médico puede usar los valores de referencia de NO en adolescentes para ubicar el nivel de NO de un nuevo paciente de edad y PAS conocidas.

Los niveles de NO reportados en este estudio representan a la población adolescente sana de Venezuela, esta afirmación se hace en base a las estrategias estrictas utilizadas en el diseño del estudio, la recolección de la muestra, la rigurosidad utilizada en la medición de los exámenes de laboratorio y del óxido nítrico, y en las técnicas para el análisis de los datos. En primer lugar, se seleccionó una población de referencia que fue sometida a un examen clínico completo, siendo excluidos a los sujetos con alguna condición que pudiera alterar las concentraciones de óxido nítrico en plasma; en segundo lugar, el error de los exámenes de laboratorio fue minimizado, puesto que todas las pruebas fueron realizadas utilizando los mismos instrumentos y por el mismo operador, siendo medido el óxido nítrico cinco veces para validar los resultados; y, en tercer lugar, se utilizaron métodos estadísticos paramétricos para estimar los intervalos de referencia de óxido nítrico.

Los resultados de este reporte indican que los niveles plasmáticos de NO están estrechamente relacionados con la edad en el adolescente sano, incrementándose a medida que se incrementa la edad. Estos resultados sugieren que puede existir un comportamiento diferente del NO plasmático en los adolescentes sanos al de los adultos, evidenciado en un incremento en la actividad de la oxido nítrico sintetasa en los adolescentes de mayor edad los cuales exhibirían niveles más elevados de ON en plasma, contrario a lo publicado en adultos en quienes se ha reportado una relación inversa entre el NO plasmático y la edad^{30,31}. Asimismo, los resultados del presente reporte son diferentes a los reportados en un grupo de niños, adolescentes y adultos por Toprakcy y col.¹⁹ quienes demostraron que los niveles séricos de nitritos no fueron significativamente diferentes en ninguno de los grupos de edad. Contrario a nuestros resultados, varios estudios realizados en niños y adolescentes reportan que los valores de oxido nítrico sérico disminuyen a medida que aumenta la edad¹⁷. Estas diferencias pueden ser debidas a que en nuestro estudio los adolescentes son sujetos sanos, normotensos, sin sobrepeso ni obesidad, normolipémicos, sin enfermedad renal ni diabetes mellitas y no fumadores, mientras que en los estudios publicados los individuos incluidos son normotensos e hipertensos, o con alteraciones de la función renal, de manera que las concentraciones de NO pueden estar alteradas y no ser el verdadero reflejo de valores normales en adolescentes.

La evaluación del comportamiento de la presión arterial en el adolescente, así como sus consecuencias, ha adquirido gran importancia en la actualidad, y su enfoque en investigación clínica ha sido reportado en la literatura médica^{32,33}. Básicamente existen dos razones para esto: en primer lugar, está demostrado que la hipertensión esencial en el adolescente puede predecir hipertensión e incremento en el riesgo cardiovascular en la vida adulta^{34,36}; y en segundo lugar, se conoce muy poco sobre la historia natural de la hipertensión esencial en el adolescente. En este último aspecto ha adquirido importancia la evaluación de factores que puedan contribuir en la génesis de la hipertensión arterial en edades tempranas de la vida. Así, se han reportado diferencias en los niveles circulantes de

NO en adolescentes normotensos e hipertensos, estando reducido en los hipertensos en los cuales, además, se han detectado que el óxido nítrico es un factor determinante en el daño a órganos blanco, específicamente en el engrosamiento de la íntima-media y aumento de índice de masa ventricular izquierda³⁷. Existen diferentes reportes en relación con los niveles circulantes de NO en hipertensión arterial: un reducido nivel de óxido nítrico ha sido encontrado en hipertensión esencial en la mayoría de los estudios^{15,38,39}. Asimismo, se ha reportado que la actividad de la óxido nítrico sintetasa está aumentada en la fase temprana de la hipertensión esencial, seguido luego de una disminución en la producción de NO⁴⁰.

En el presente estudio se detectó un aumento en los valores de NO plasmático con el incremento en la edad y la presión arterial NO en los adolescentes > de 15 años de edad con presiones arteriales sistólicas mayores de 106.3 mmHg. Es decir, que en esta población joven, sana, normotensa y no obesa, existe una interacción entre los valores de presión arterial sistólica y la edad, teniendo como consecuencia una influencia desfavorable sobre la función endotelial. Esto se debe, probablemente, a una reducida actividad de la óxido nítrico sintetasa a niveles de presión arterial sistólica mayores de 106.3 mmHg en los adolescentes con edades entre 16 y 18 años. Este tipo de comportamiento del NO en el adolescente no ha sido publicado previamente.

Este reporte presenta los valores referenciales de ON plasmático en adolescentes, los cuales son diferentes en los sujetos de 13-15 años de los de 16-18 años; asimismo, se muestran los valores en cuatro grupos clasificados según su edad y sus valores de presión arterial sistólica, puesto que esta interacción es un factor importante en la estimación de los niveles de NO. Por otro lado, en vista de que estos son datos de laboratorio que se utilizarían para el diagnóstico y monitoreo de pacientes, los niveles de NO se presentan como rangos de referencia provenientes de la estimación de los intervalos de confianza al 95%, y la estimación de los límites de confianza al 90% para cada uno de estos límites. De esta manera, es posible contar con rangos de referencia que efectivamente representan las condiciones de base del adolescente, disponiendo de un límite estricto entre lo normal y lo anormal en relación al NO plasmático.

Agradecimiento

Los autores dan las gracias a María Eugenia Coronado por el manejo de la base de datos, a Estilita Paredes por contactar a los sujetos y a Freddy Madueño por el procesamiento de los análisis estadísticos.

Este estudio fue financiado por el FONACIT a través del proyecto No. S1-2001001098 y por FUNDAHIPERTENSION.

Referencias

1. Moncada S, Higgs A. The L-arginine/nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993; 329: 2002-12.
2. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 6: 333-64.
3. Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J Biol Chem* 1993; 268: 12231-234.
4. Bryan N, Rassaf T, MalNOey R, Rodriguez C, Saijo F, Rodríguez J, Feelish M. Cellular targets and mechanisms of nitrosylation: an insight into their nature and kinetics in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 4308-313.
5. Rodríguez J, Maloney R, Rassaf T, Bryan N, Feelisch M. Chemical nature of nitric oxide storage forms in rat vascular tissue. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 336-41.
6. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-42.
7. Viinikka L. Nitric oxide as a challenge for the clinical chemistry laboratory. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56: 577-81.
8. Tsikas D, Gutzki FM, Stichtenoth DO. Circulating and excretory nitrite and nitrate as indicators of nitric oxide synthesis in humans: methods of analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 51-9.
9. Rhodes P, Leone AM, Francis PL, Struthers AD, Moncada S, Rhodes PM. The L-arginine: nitric oxide pathway is the major source of plasma nitrite in fasted humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 209: 590-96.
10. Kleinbongard P, Dejam A, Lauer T, Rassaf T, Schindler A, Picker O, Scheeren T, Godecke A, Schrader J, Schulz R, Hersch G, Schaub G, Bryan N, Feelisch M, Kelm M. Plasma nitrite reflects constitutive nitric oxide synthase activity in mammals. *Free Radic Biol Med* 2003; 35: 790-96.
11. Forte P, Copland M, Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamin N. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997; 349: 837-42.
12. Breslow Mj, Tobin JR, Bredt DS, Ferris CD, Snyder SH, Traystman RJ. Nitric oxide as a regulator of adrenal blood flow. *Am J Physiol* 1993; 264: H464-69.
13. Brady F, Bakhle YS, Bell C. Evaluation of the involvement of nitric oxide and substance P in baroreflex gain in the genetically hypertensive (GH) rat. *Acta Physiol Hung* 2002; 89: 451-61.
14. Huynh NT, Tayek JA. Oral arginine reduces systemic blood pressure in type 2 diabetes: its potential role in nitric oxide generation. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 422-27.
15. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1468-74.
16. Nelin Leif, Hoffman George. L-arginine infusion lowers blood pressure in children. *J Pediatr* 2001; 139: 747-49.
17. Goonasekera CD, Shah V, Rees DD, Dillon MJ. Nitric oxide activity in childhood hypertension. *Arch Dis Child* 1997; 77: 11-6.
18. Celemajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 471-76.
19. Toprakci M, Ozmen D, Mutaf I, Turgan N, Parildar Z, Habif S, Guner I, Bayindir O. Age-associated changes in nitric oxide metabolites nitrite and nitrate. *Int J Clin Lab Res* 2000; 30: 83-5.

20. Sandor Turi, Aaron Friedman, Csaba Bereczki, Ferenc Papp, Jozsef Kovacs, Eszter Karg, IlNOa Nemeth. Oxidative stress in juvenile essential hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:145-52.
21. Goonasekera CD, Rees D, Woolard P, Frennd A, Shah V, DillNO M. Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children and adolescents. *J Hypertens* 1997; 15: 901-09.
22. Juonala M, Viikari J, RNONemaa T, Helenius H, TaittNOen L, Raitakari O. Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Hypertension* 2006; 48: 424-30.
23. Pi-Sunyer FX. Obesity: criteria and classification. *Proc Nutr Soc* 2000; 59:505-509.
24. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114:555-76.
25. Friedewald WT, Levy RI, FredricksNO DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
26. Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. 2001.
27. Guevara I, Iwanejko J, Dembinska-Kiec A, Pankiewicz J, Wanat A, Anna P, Golabek I, Bartus S, Malczewska-Malec M, Szczudlik A. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. *Clin Chim Acta* 1998; 274(2):177-88.
28. Furchgott RF, Zawadzke JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
29. Charakida M, Deanfiel JE, Halcox JPJ. Childhood origins of arterial disease. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 538-545.
30. Camilletti A, Moretti N, Giacchetti G, Faloia E, Martarelli D, Mantero F, Mazzanti L. Decreased nitric oxide levels and increased calcium content in platelets of hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2001; 14:382-386.
31. Desouza Ch, Van Guilder G, Greiner J, Smith D, Hoetzer G, Stauffer B. Basal endothelial nitric oxide release is preserved in overweight and obese adults. *Obes Res* 2005; 13:1303-1306.
32. Flynn JT. Hypertensión in adolescents. *Adolesc Med Clin* 2005; 16:11-29.
33. Calderon KS, Yucha CB, Schaffer SD. Obesity-related cardiovascular risk factors: intervention recommendations to decrease adolescents obesity. *J Pediatr Nurs* 2005; 20:3-14.
34. Nelson MJ, Ragland DR, Syme sL. Longitudinal prediction of adult blood pressure from juvenile blood pressure levels. *Am J Epidemiol* 1992; 136:633-645.
35. Berenson GS, Srinivasan R, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650-1656.
36. Berenson GS, Srinivasan SR, Bogalusa Heart Study Group. Cardiovascular risk factors in youth with implications for aging: the Bogalusa Heart Study . *Nwurobiol Aging* 2005; 26:303-307.
37. Zinchuk V, PrNOko T, Lis M. Blood oxygen transport and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004; 24:205-211.
38. Node K, Kitakaze M, Yoshikawa H, Kosaka H, Hori M. Reduced plasma concentrations of nitrogen oxide in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1997; 30:405-408.
39. Katona E, Settakis G, Varga Z, Paragh G, Bereczki D, Fülesdi B, Páll D. Target-organ damage in adolescent hypertension. Análisis of potential influencing factors, especially nitric oxide and endothelin-1. *J Neurolog Scien* 2006; 247:138-143.
40. Kelm M. The L-arginine-nitric oxide pathway in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5:80-86.

- Aaron's Evenou Ruth, 2008; 3(7): 221
 Acosta Luis, 2008; 3(1): 2
 2008; 3(5): 148
 Aguirre Miguel, 2008; 3(7): 211
 Alcalá Rosa, 2008; 3(1): 28
 2008; 3(3): 80
 Alfieri, Anna B. 2008; 3(7):206
 Almarza Johan, 2008; 3(1): 2
 2008; 3(5): 159
 2008; 3(7): 211
 Amell, Anilsa 2008; 3(3): 66
 2008; 3(5): 148
 2008; 3(6): 135
 Aparicio Daniel, 2008; 3(1): 2
 2008; 3(3): 66
 2008; 3(4): 113
 2008; 3(6): 135
 Araujo Silvia, 2008; 3(7): 211
 Arias Johannes, 2008; 3(1): 24, 28
 2008; 3(3): 80
 Arias Marianne, 2008; 3(1): 28
 2008; 3(3): 80
 Arraiz, Nailet 2008; 3(3): 66
 2008; 3(4): 113, 123
 Arzola J., De Jesús S., 2008; 3(6):189
- Bermúdez Aléxis, 2008; 3(7): 224
 Bermúdez Fernando, 2008; 3(1): 2
 Bermúdez Valmore, 2008; 3(1): 2
 2008; 3(3): 66
 2008; 3(4): 113, 123
 2008; 3(5): 137, 148, 166
 2008; 3(6): 135, 174
 2008; 3(7): 230
- Blanchard Silvia, 2008; 3(1): 24, 28
 Bracho, Mayela 2008; 3(5): 153
 2008; 3(7): 230
 Bujanda Enrique, 2008; 3(7): 224
 Burgos Alejandra, 2008; 3(7): 224
 Bustamante Magaly, 2008; 3(1): 2
- C. Juan.; 2008; 3(7): 221
 Cammarata, Rosalba Iraida 2008; 3(3): 73
 Canelón Roger, 2008; 3(4): 113
 Cano Climaco, 2008; 3(3): 66
 2008; 3(5): 148, 159
 2008; 3(6): 174
 2008; 3(7): 211
 Cano-Peñalosa Raquel, 2008; 3(7): 211
 Carrero, Maria, 2008; 3(7): 224
 Carrillo Marisol, 2008; 3(1): 2
 Ciszek Ana, 2008; 3(3): 66
 2008; 3(4): 113
 2008; 3(5): 137
 Colmenares Carlos, 2008; 3(5): 137, 148
 Contreras Manuel, 2008; 3(2): 55, 60
 2008; 3(3): 90
 Contreras, Freddy 2008; 3(5): 166
 2008; 3(6): 201
 2008; 3(7): 216
 Cubeddu, Luigi X, 2008; 3(7):206
- Chacín Maricarmen, 2008; 3(5): 137, 148
 Chacón, José L. 2008; 3(7): 230
- Dalia Rodriguez, 2008; 3(5): 166
 de La Parte, María A. 2008; 3(6): 201
- Escalona, Carolina 2008; 3(4): 123
 Eukaris Maurera, 2008; 3(5): 166
- Faría Judith, 2008; 3(1): 2
 2008; 3(3): 66
- 2008; 3(4): 113
 2008; 3(6): 135
 Feldstein, Carlos A. 2008; 3(2): 33
 Fernández Hungría, 2008; 3(6):182
 Finol, Freddy 2008; 3(1): 2
 Fuenmayor Edgar, 2008; 3(7): 211
- García Eyrnabell, 2008; 3(1): 24, 28
 2008; 3(3): 80
 García-Rondón D, 2008; 3(5): 159
 Garrido, María del Rosario 2008; 3(6):182
 Gavidia, Carlos 2008; 3(2): 55, 60
 2008; 3(3): 90
 González Graciela, 2008; 3(1): 28
 González C. 2008; 3(5): 159
 González Maria, 2008; 3(4): 129
 González, Alicex Ch. 2008; 3(5): 153
 Gotera Daniela, 2008; 3(3): 66
 2008; 3(4): 113
 2008; 3(5): 137
 2008; 3(6): 135
 Guerra Xavier, 2008; 3(3): 66
 2008; 3(4): 113
 2008; 3(5): 137
 2008; 3(6): 135
- Hernández, Rafael 2008; 3(3): 73
 2008; 3(7): 211
 Hoffmann, Irene S 2008; 3(7):206
- Inglett George E, 2008; 3(7): 211
 Israel Anita, 2008; 3(6):182
 Israilli Zafar H, 2008; 3(4): 98
 2008; 3(7): 211
- Jiménez Belkys, 2008; 3(1): 24
- Lares Mary, 2008; 3(5): 166
 2008; 3(6): 201
 2008; 3(7): 216
 Lattuf V. Emérita Gabriela, 2008; 3(3): 84
 Leal, Elliuz 2008; 3(1): 2
 Linares Sergia, 2008; 3(1): 2
 2008; 3(6): 135
 Lugo Reina, 2008; 3(1): 28
 2008; 3(3): 80
 Luti Yettana, 2008; 3(5): 137
 2008; 3(6): 174
- Magaldi, Luis, 2008; 3(6): 201
 2008; 3(7): 216
 Márquez Erika, 2008; 3(3): 80
 Martín Verónica, 2008; 3(5): 166
 Martínez. O, 2008; 3(7): 221
 Mathison, Yaira 2008; 3(6):182
 Medina Mayerlim, 2008; 3(3): 66
 2008; 3(5): 148, 159
 2008; 3(6): 135
 Mengual Edgardo, 2008; 3(3): 66
 2008; 3(6): 135, 174
 2008; 3(7): 211
 Morantes Hoychin, 2008; 3(1): 24, 28
 2008; 3(3): 80
- Núñez Mariluz, 2008; 3(3): 66
 2008; 3(5): 137, 148
 2008; 3(6): 135
- Peña Gerardo, 2008; 3(1): 2
 Pérez Acuña Frank, 2008; 3(2): 39
 Pérez Alexander, 2008; 3(5): 148
 Pernía Karin, 2008; 3(1): 24
 Prieto Carem, 2008; 3(4): 123
- Quero Zaida, 2008; 3(6):182
 Quevedo Andrés, 2008; 3(2): 55, 60
 2008; 3(3): 90
- Ramones, Igor José; 2008; 3(3): 73
 Reyes Francia, 2008; 3(4): 123
 Reyna Nadia, 2008; 3(3): 66
 2008; 3(6): 135
 2008; 3(7): 211
 Rincón, Leidy 2008; 3(5): 148
 Roa, Carmen M. 2008; 3(7):206
 Rodríguez Alexis, 2008; 3(2): 55, 60
 2008; 3(3): 90
 Rodríguez Moises, 2008; 3(5): 137
 Rodríguez Nakari, 2008; 3(2): 55, 60
 2008; 3(3): 90
 Rodríguez Rubén, 2008; 3(5): 166
 Rodríguez, Freddy 2008; 3(4): 129
 Rodríguez-Roa, Elsy 2008; 3(4): 129
 Rojas Acarigua, 2008; 3(2): 55, 60
 2008; 3(3): 90
 Rojas Edward, 2008; 3(1): 2
 2008; 3(3): 66
 2008; 3(4): 113
 2008; 3(6): 135
 Rojas Joselyn; 2008; 3(1): 2
 2008; 3(5): 137, 166
 Rondón Netxibeth, 2008; 3(4): 123
- Sánchez Deysireé, 2008; 3(6): 174
 Sánchez Maribel, 2008; 3(5): 166
 Sánchez, Maria Patricia 2008; 3(4): 123
 Sanz Eileen, 2008; 3(4): 123
 Scott Geraldine, 2008; 3(6): 174
 Sepúlveda Lilitiana, 2008; 3(5): 166
 Seyfi Hamid , 2008; 3(3): 66
 2008; 3(5): 148
 2008; 3(6): 135
 Silva, Eglé R. 2008; 3(5): 153
 2008; 3(7): 230
 Sorell Luis, 2008; 3(3): 66
 2008; 3(4): 113
 Souki, Aida 2008; 3(3): 66
 2008; 3(5): 148
 2008; 3(6): 135
 2008; 3(7): 211
 Sutil Rosalía, 2008; 3(5): 166
- Tellería Ana Lucía, 2008; 3(1): 24, 28
 2008; 3(3): 80
 Téllez, Ramón 2008; 3(4): 129
 Torrealba, Ingrid 2008; 3(1): 24
- Urdaneta li, 2008; 3(5): 137
 Urdaneta Y, 2008; 3(5): 159
 Urribarri, Jessica 2008; 3(5): 148
- Valdelamar Lisney, 2008; 3(5): 137
 Varela M e Israel A. 2008; 3(6):189
 Velasco Manuel, 2008; 3(3): 66
 2008; 3(4): 113, 123
 2008; 3(5): 137, 166
 2008; 3(6):174, 201
 2008; 3(7): 211, 216
 Vera; Jennifer, 2008; 3(3): 84
 Viloría, Alejandro 2008; 3(5): 148
 Villamizar, María B. 2008; 3(7): 230
 Villasmil, José Joaquín 2008; 3(5): 153
 2008; 3(7): 230