



Revista Latinoamericana de Hipertensión

ISSN: 1856-4550

latinoamericanadehipertension@gmail.com

Sociedad Latinoamericana de Hipertensión
Organismo Internacional

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

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

Revista Latinoamericana de Hipertensión, vol. 3, núm. 7, diciembre, 2008, pp. 230-236

Sociedad Latinoamericana de Hipertensión
Caracas, Organismo Internacional

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170216911007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



Valores de referencia de nitritos como medida de oxido 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

Recibido: 08/09/2008

Aceptado: 26/10/2008

Resumen

Objetivo: Determinar los niveles de referencia de oxido nítrico (NO) plasmático en adolescentes normotensos. **Métodos:** Se estudió NO en 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 (PAS). 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: Oxido Nítrico, Valores de Referencia, Adolescentes.

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 Kg/mt^{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 alícuotas, 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

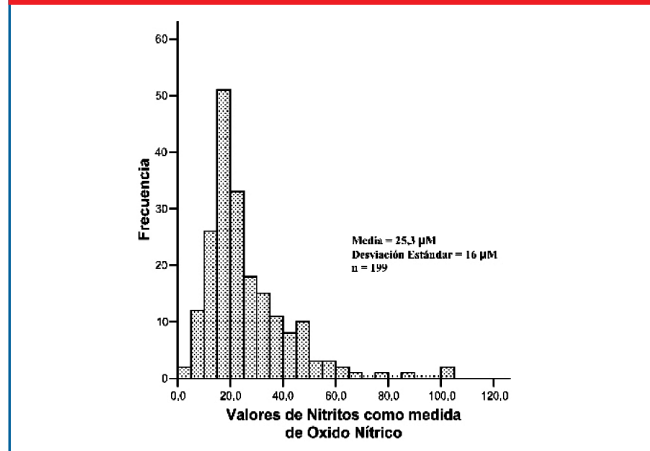
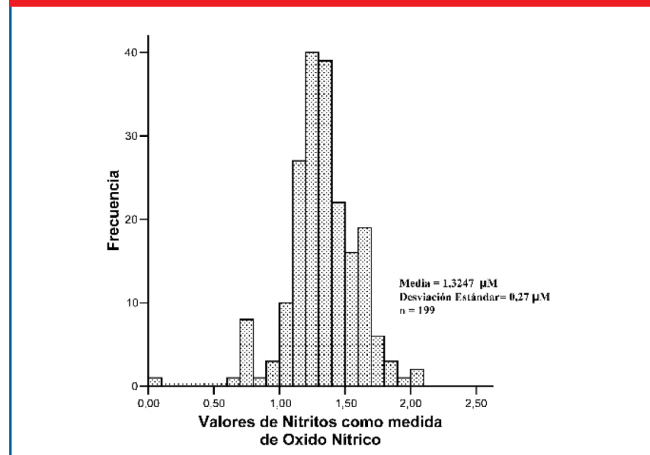


Figura 2: Histograma para el logaritmo decimal de los valores de nitritos como medida de oxido nítrico



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 – 32,6]*
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 tono 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, promoviendo 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 óxido 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 óxido 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, Feelish 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, IINOa Nemeth. Oxidative stress in juvenile essential hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:145-52.
21. Goonasekera CD, Rees D, Woolard P, Friend 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. Hypertension 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. Analysis 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.