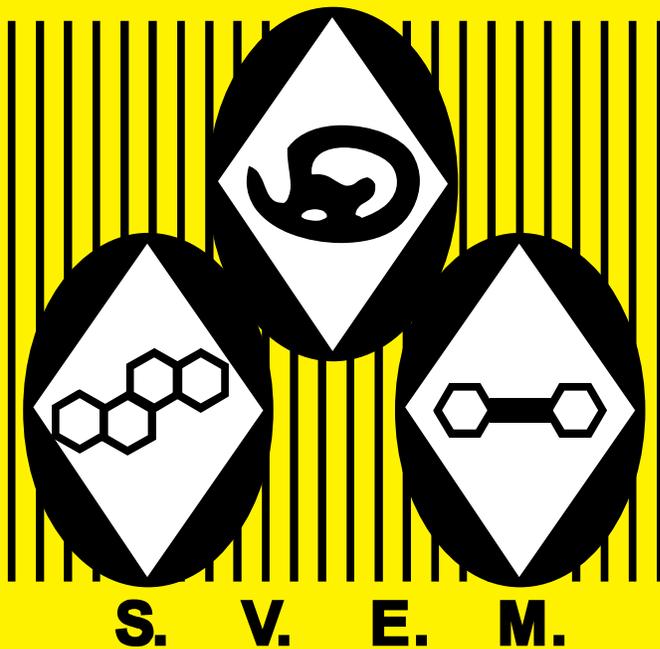


# Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 19 número 1: Enero-Abril 2021 ISSN:1690-3110



Órgano oficial de divulgación científica de  
la Sociedad Venezolana de Endocrinología  
y Metabolismo.

Hecho el Depósito de Ley

Depósito Legal: ppi. 200902ME4351

## COMITÉ EDITOR

### EDITORA DIRECTORA

**Dra. Mariela Paoli de Valeri.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

### EDITORAS DE PRODUCCIÓN

**Dra. Lilia Uzcátegui de Saughi.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

**Dra. Sonia Edelmira Araujo.** *Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

### EDITORES ASOCIADOS

**Dra. Imperia Brajkovich.** *Hospital Universitario de Caracas, Caracas-Venezuela.*

**Dr. Roald Gómez Pérez.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

**Dra. Joalice Villalobos.** *Unidad de Diabetes y Enfermedades Metabólicas La Sagrada Familia, Maracaibo-Venezuela*

**Dr. Marcos Lima.** *Universidad de Oriente, Bolívar-Venezuela.*

### SECRETARIA DE REDACCIÓN

**Dra. Alba Salas.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

### EDITORES EMÉRITOS

**Dr. Jesús A. Osuna.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

**M.Sc. Gabriela Arata de Bellabarba.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

---

### COMITÉ DE APOYO

**Dr. Juan Pablo González.** *Clínica de Estudios Cardiometabólicos Los Andes, Mérida-Venezuela.*

**Dr. Ramfis Nieto.** *Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Lara-Venezuela.*

**Dra. Ana Colmenares.** *Instituto Venezolano del Seguro Social, Hospital "Dr. Patrocinio Peñuela Ruíz", Táchira-Venezuela.*

**Dr. Miguel Aguirre.** *Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Zulia-Venezuela.*

---

### COMITÉ CONSULTIVO

**Dr. Manuel Camejo.** *Unidad Médico Quirúrgica Montalbán, Caracas-Venezuela.*

**Dr. Roberto Lanes.** *Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.*

**Dra. Sonia Tucci.** *Universidad Oliver Pool, Liverpool-UK.*

**Dra. Belinda Hómez.** *Centro Médico Paraíso, Zulia-Venezuela.*

**Dr. Francisco Alvarez Nava.** *Universidad del Zulia, Zulia-Venezuela.*

**Dra. Ingrid Libman.** *Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.*

**Dr. Peter Gunczler.** *Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.*

**Dr. Miguel Contreras.** *Centro Médico "El Valle". Nueva Esparta-Venezuela.*

**Dr. Gregorio Riera.** *Universidad de Carabobo, Carabobo-Venezuela.*

## JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2018-2021.

### PRESIDENTE:

Ingrid Yépez.

### VICEPRESIDENTE:

Imperia Brajkovich.

### SECRETARIO:

Roald Gómez.

### TESORERO:

Tulio López.

### 1er. VOCAL:

Mercedes Santomauro.

### 2do. VOCAL:

Henry Marcano.

### 3er. VOCAL:

Gerardo Rojas.

### DIRECCIÓN de la SVEM:

Av. Veracruz, Edif. La Hacienda.

Piso 5, Ofic 35-O. Urb. Las

Mercedes. Caracas-Venezuela.

Tel: (0212) 991-11-44 / 660-79-94.

Correo: svem1957@gmail.com.



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

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

**CARACTERÍSTICAS** **Periodicidad:** Trimestral  
**Título Abreviado:** Rev Venez Endocrinol Metab  
**Dirección electrónica:** rvdeme@gmail.com  
**Dirección postal:** Urb. La Mara, Av. 3, N° 122.  
Mérida, Venezuela. Zp: 5101.  
**Acceso en la web:** svemonline.org; revencyt.ula.ve; latindex.com; imbiomed.com; saber.ula.ve; scielo.org.ve; redalyc.org/

**SUSCRIPCIÓN** **Precio anual individual:** Bs. 40.000.000 o \$ 20  
**Precio anual institucional:** Bs. 30.000.000 o \$ 15

**EDICIÓN** **Diagramación y montaje:** Lic. Susana Morales Alcoreza  
**Correo electrónico:** susanalcoreza@gmail.com

**FINANCIAMIENTO** Es financiada por la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM).

# Contenido

---

## Editorial

**LA HISTORIA CIENTÍFICA DE NUESTRA SOCIEDAD PLASMADA EN SU REVISTA DURANTE 18 AÑOS DE EXCELENTE PRODUCCIÓN** 1

Ingrid Yépez

## Revisión

**CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OBESIDAD METABÓLICA CON PESO NORMAL** 4

Nadia Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Alfonso Bravo-Henríquez, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil

**CORAZÓN COMO ÓRGANO ENDOCRINO-METABÓLICO** 13

Héctor Triana-Alcívar, Jordy Ureta-Pilligua, Ronny Richard Mera-Flores, Leonardo Bermúdez Cevallos, Yokasta Rivadeneira Mendoza

## Original

**CIRCUNFERENCIA DE CUELLO COMO HERRAMIENTA EN EL DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL DE ESCOLARES Y ADOLESCENTES: RELACIÓN CON EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y LA CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA** 27

Nolis Camacho-Camargo, Sofía Alvarado-Camacho, Jorge Alvarado-Colmenares, Rosanna Cicchetti, Mariela Paoli

**ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN DIABETES MELLITUS TIPO 1: ASOCIACIÓN CON VARIABLES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS** 41

Darwing Villalta, Yannely Carrero, Tibusay Miranda, José Donis, Maite González, Mariela Paoli

## Casos Clínicos

**DEFICIENCIA AISLADA IDIOPÁTICA DE PROLACTINA** 55

Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil

**HIPERPARATIROIDISMO INDUCIDO POR LITIO** 61

Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil

**INSTRUCCIONES A LOS AUTORES** 67

# Contents

---

## Editorial

- THE SCIENTIFIC HISTORY OF OUR SOCIETY PLASMED IN ITS JOURNAL DURING 18 YEARS OF EXCELLENT PRODUCTION** 1  
Ingrid Yépez

## Review

- DIAGNOSTIC CRITERIA AND TREATMENT OF NORMAL WEIGHT METABOLIC OBESITY SYNDROME** 4  
Nadia Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Alfonso Bravo-Henríquez, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil
- HEART AS AN ENDOCRINE-METABOLIC ORGAN** 13  
Héctor Triana-Alcívar, Jordy Ureta-Pilligua, Ronny Richard Mera-Flores, Leonardo Bermúdez Cevallos, Yokasta Rivadeneira Mendoza

## Original

- NECK CIRCUMFERENCE AS A TOOL IN THE NUTRITIONAL DIAGNOSIS OF SCHOOLSCHILDREN AND ADOLESCENTS: RELATIONSHIP WITH BODY MASS INDEX AND WAIST CIRCUMFERENCE** 27  
Nolis Camacho-Camargo, Sofía Alvarado-Camacho, Jorge Alvarado-Colmenares, Rosanna Cicchetti, Mariela Paoli
- ALTERATION OF THE DIASTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE IN DIABETES MELLITUS TYPE 1: ASSOCIATION WITH CLINICAL AND BIOCHEMICAL VARIABLES** 41  
Darwing Villalta, Yannely Carrero, Tibusay Miranda, José Donis, Maite González, Mariela Paoli

## Clinical Cases

- ISOLATED IDIOPATHIC PROLACTIN DEFICIENCY** 55  
Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil
- LITHIUM-INDUCED HYPERPARATHYROIDISM** 61  
Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil
- INSTRUCTIONS TO AUTHORS** 67

## LA HISTORIA CIENTÍFICA DE NUESTRA SOCIEDAD PLASMADA EN SU REVISTA DURANTE 18 AÑOS DE EXCELENTE PRODUCCIÓN

*Dra. Ingrid Yépez*

Presidente de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

**Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(1): 1-3**

La evolución científica que se ha observado en la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM) a través de los años, ha sido evidenciada en su revista, la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (RVEM) desde su creación en el año 2003, luego de 45 años de la instalación formal de nuestra Sociedad y de la juramentación de su primera Directiva. Desde entonces hasta la actualidad, la RVEM ha ido en ascenso, evidenciado en la calidad de los trabajos científicos y artículos publicados, muchos de los cuales, han sido merecedores de los Premios otorgados en los Congresos Anuales de la SVEM. Los miembros de las diferentes Directivas de la SVEM hemos tratado de mantener el justo reconocimiento a los participantes, quienes han puesto a prueba su capacidad en la selección del tema, en el desarrollo de la propia investigación y en el financiamiento de la misma. Es digno de admiración el esfuerzo realizado por los Comité Editoriales de nuestra revista para mantener la publicación cuatrimestral en forma ininterrumpida durante estos 18 años, lo que ha facilitado el reconocimiento en los diferentes índices de calidad de las revistas científicas.

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo es el órgano oficial de divulgación científica de la SVEM. Es una revista científica arbitrada y calificada, cuyo principal objetivo es promover la excelencia y la educación en nuestra especialidad; con la revista se pretende difundir

conocimientos actualizados y resultados de los trabajos de investigación y de experiencias clínicas en el área endocrino-metabólica. Al mismo tiempo se hace presencia en el escenario científico nacional e internacional, publica editoriales, artículos de revisión, artículos originales, casos clínicos, trabajos especiales (consensos y guías prácticas), cartas al editor y resultados de reuniones, simposios y Congresos en los que participa la SVEM.

Desde hace varios años la publicación de la Revista dejó de ser impresa y se ha mantenido a través de la Web, adaptándose a los nuevos tiempos, lo cual ha permitido que sus publicaciones lleguen a sitios muy distantes, dándose a conocer nuestra producción internacionalmente.

Una parte del contenido de la RVEM se obtiene en los congresos anuales, a partir de los trabajos y las conferencias presentadas. Siguiendo las exigencias propias de toda revista indizada, cualquier artículo, cuyos autores aspiren a su publicación, es cuidadosamente evaluado, por al menos dos árbitros desconocidos por los autores, en forma anónima, quienes dan sus recomendaciones y el visto bueno para su aceptación y posterior publicación.

Anteriormente, el medio publicitario de la Sociedad, estaba constituido por un Boletín, creado, “ante la necesidad de la existencia de un

---

**Artículo recibido en:** Febrero 2021. **Aceptado para publicación en:** Marzo 2021.  
**Dirigir correspondencia a:** Ingrid Yépez. Email: [ingridyopez@gmail.com](mailto:ingridyopez@gmail.com)

órgano comunicativo de la SVEM, por ser un elemento vinculante, fundamental para mantener una mayor interrelación y cohesión en el ámbito interno de la sociedad, así como también con otras sociedades científicas a escala nacional e internacional”, así lo expresó el Dr. José Luis Cevallos, director (Editor) en la Editorial del Número 1 del Boletín. El Dr. Cevallos había asumido el compromiso en el periodo 1981-1983, cuando presidió la Junta Directiva de la SVEM, en conjunto con los demás integrantes, los Drs. Marietta Borges, Elizabeth Gruber de Bustos, Jesús Ayala y José E. Torres Suárez. Posterior a una pausa de diez años, uno de los objetivos fundamentales, como era la necesidad de abrir espacios para el acopio de nuevos conocimientos, motivó el reinicio del Boletín durante la gestión de la Junta Directiva presidida por el Dr. Roberto Lanes (1989-1991) y cuyo último número (13) fue publicado el 12 de Diciembre del año 2001, para dar paso a nuestra Revista actual, la cual nació durante el período presidido por la Dra. Ilgora Pizzolante de Aguilera (2001-2004). El Dr. Jesús Alfonso Osuna Ceballos fue el último Editor-Director del Boletín y el primer Editor-Director de la RVEM, seguido por la Magister Gabriela Arata de Bellabarba, quien estuvo a cargo de la edición durante más de 10 años, ambos miembros muy apreciados del Capítulo de Mérida de nuestra Sociedad, comprometidos y reconocidos investigadores, actualmente Editores Eméritos de nuestra Revista.

Con el fin de fomentar la investigación y la publicación de los hallazgos encontrados, la SVEM, en el marco del Congreso Nacional de Endocrinología y Metabolismo, otorga cada año los siguientes premios: premio Dr. MIGUEL RUIZ GUÍA, premio Dr. EDUARDO COLL GARCÍA, premio Dr. MANUEL CAMEJO, en honor a destacados Endocrinólogos de nuestro País, así como premio al MEJOR CASO CLÍNICO y al MEJOR ARTÍCULO DE REVISIÓN PUBLICADO EN LA RVEM.

Los Servicios de Endocrinología en todo el país cumplen de manera ejemplar su labor asistencial y docente, sin embargo, a través del tiempo,

varios centros relacionados con los postgrados del área Endocrino-Metabólica se han destacado tanto en la investigación como en la publicación de artículos científicos. Entre ellos, siempre ha llevado la delantera el grupo de Mérida, dirigido y encaminado en esta área por destacados investigadores, como son los primeros editores de la RVEM ya nombrados, la Dra. Soaira Guillén de Mendoza y la Dra. Elsy Velázquez, quienes han sabido propagar esa semilla de la curiosidad científica entre sus egresados, y se ha caracterizado por ganar la mayoría de los premios de la SVEM. Otro centro relevante al respecto es el Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, en el cual, el Dr. Oswaldo Obregón sembró el espíritu de la investigación en los diferentes grupos que se han formado, es el segundo servicio de Endocrinología de mayor data en Venezuela y fue el primer postgrado universitario fundado; han sido múltiples las publicaciones de perfil lipídico realizados en población de diferentes componentes militares y trabajadores en general de Venezuela, que ha coordinado y publicado el Dr. Obregón a nivel nacional e internacional; merece un especial reconocimiento el Dr. Roberto Lanes, quien nutrió el Centro de Investigación de este Hospital, realizando allí gran parte de los trabajos de investigación en el área de crecimiento, en muchas oportunidades, en compañía del Dr. Peter Gunczler y alumnos; esa motivación, enseñanza y asesoría en ese amplio mundo de los Síndromes, asociados al crecimiento, condujo a muchos de sus alumnos a la realización de interesantes trabajos de investigación, compitiendo y resultando ganadores de los mencionados Premios. Otro grupo de investigación destacado lo constituye el del Hospital Vargas, primer Servicio de Endocrinología fundado en el País, principalmente en las áreas de tiroides e hipófisis, importante ha sido la labor desempeñada por los Drs. Orleans Adrián y Franklyn Ablan al respecto.

Existe una Comisión Evaluadora de los trabajos libres que optan a los diferentes Premios que se presentan en el Congreso cada año, es escogida por la SVEM, y siguen un Reglamento elaborado para tal fin; si alguno de los miembros de esta Comisión es coautor de algún trabajo, lo que

sucede frecuentemente, éste se abstiene de evaluar ese trabajo y a todo el grupo de trabajos que concursa para ese Premio en particular. Los miembros de la Comisión reciben con antelación una copia de la investigación para la evaluación individual, siguiendo un baremo específico, y posteriormente es sometida a la evaluación conjunta de la Comisión, cuyo coordinador declara al ganador del premio en cuestión. La investigación o revisión o artículo ganador es publicado en la RVEM, a posteriori.

Otro aspecto en el que se ha avanzado notablemente es en la participación activa del Residente de Postgrado de Endocrinología, evidenciado en el Encuentro de Residentes Pre Congreso y en las reuniones interhospitalarias, no sólo en la escogencia y discusión de casos, sino también en el tema complementario, donde se exhibe una completa y actualizada revisión de los temas alusivos al caso de discusión.

Es oportuno mencionar también el avance y actualización en los diferentes Consensos, gracias a la participación de miembros de los diversos servicios de Endocrinología y Metabolismo a nivel nacional, lográndose actualizar las guías de manejo de la Diabetes, los Consensos de Lípidos, de Diabetes Gestacional y el de Ovarios Poliquísticos. Igualmente en conjunto con FENADIABETES, se publicaron recientemente las guías de Prevención y Tratamiento de Diabetes y COVID 19.

La SVEM y la RVEM mantendrán siempre sus puertas abiertas, a fin de hacer presencia científica nacional e internacionalmente. Continuemos participando.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OBESIDAD METABÓLICA CON PESO NORMAL

*Nadia Reyna-Villasmil<sup>1</sup>, Jorly Mejia-Montilla<sup>1</sup>, Alfonso Bravo-Henríquez<sup>1</sup>, Andreina Fernández-Ramírez<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. <sup>2</sup>Servicio de Investigación y Desarrollo, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(1): 4-11

### RESUMEN

La obesidad es un serio problema de salud que está asociado a complicaciones cardiovasculares, incluso desarrollo de neoplasias malignas. El síndrome de obesidad metabólica con peso normal (sujetos con índice de masa corporal menor a 25 Kg/m<sup>2</sup> pero obesos desde el punto de vista metabólico) fue descrito inicialmente el siglo pasado. La causa probable de este trastorno es un cambio pernicioso del estilo de vida y dieta. Estos sujetos tienen un alto porcentaje de alteraciones en la regulación metabólica. Diferentes investigaciones encontraron relación positiva del síndrome con la aparición de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, aumento de las concentraciones de triglicéridos, hiperinsulinemia e hipertrofia de adipocitos. Por lo tanto, es importante identificar este grupo de sujetos afectados, pero existen diversos criterios que han sido utilizados para diagnosticar el síndrome: índice de resistencia a la insulina, aumento de la cantidad de grasa corporal, junto a otros componentes individuales utilizados para el diagnóstico del síndrome metabólico. La etiología, epidemiología y fisiopatología de este síndrome no es totalmente conocida por lo que el diagnóstico varía y depende de los elementos utilizados por cada una de las investigaciones. No existe un esquema terapéutico específico para los pacientes con esta condición. Hasta la fecha, la modificación del estilo de vida y el aumento de la actividad física son recomendados para producir modificaciones en los parámetros metabólicos. El objetivo de este artículo fue revisar los criterios diagnósticos y el tratamiento del síndrome de obesidad metabólica con peso normal.

**Palabras clave:** Síndrome de obesidad metabólica con peso normal; diagnóstico; tratamiento; obesidad.

## DIAGNOSTIC CRITERIA AND TREATMENT OF NORMAL WEIGHT METABOLIC OBESITY SYNDROME

### ABSTRACT

Obesity is a serious health problem that is associated with cardiovascular complications, including the development of malignancies. The metabolic obesity syndrome with normal weight (subjects with body mass index less than 25 Kg / m<sup>2</sup> but obese from the metabolic point of view) was initially described in the last century. The probable cause of this disorder is a pernicious change in lifestyle and diet. These subjects have a high percentage of alterations in metabolic regulation. Different investigations found a positive relationship between the syndrome and the occurrence of type 2 diabetes mellitus, high blood pressure, increased triglyceride levels, hyperinsulinemia, and adipocyte hypertrophy. Therefore, it is important to identify this group of affected subjects, but there are several criteria that have been used to diagnose the syndrome: insulin resistance index, increase in the amount of body fat, besides other individual components used for diagnosis of metabolic syndrome. The etiology, epidemiology, and pathophysiology of this syndrome are not completely known, so the diagnosis varies and depends on the elements used by each of the investigations. There is no specific therapeutic scheme for patients with this condition. To date, lifestyle modification and increased physical activity are recommended to produce changes in metabolic parameters. The objective of this article was to review the diagnostic criteria and treatment of normal weight

---

Artículo recibido en: Mayo 2020. Aceptado para publicación en: Diciembre 2020  
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com.

metabolic obesity syndrome.

**Keywords:** Normal weight metabolic obesity syndrome; diagnosis; treatment; obesity.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad y el síndrome metabólico asociado son reconocidos como las enfermedades de este siglo. El exceso de peso afecta a más de la mitad de los adultos a escala global<sup>1</sup>. Al mismo tiempo, la evidencia científica confirma que las patologías causadas por los diferentes trastornos metabólicos debidos a la obesidad también pueden aparecer en sujetos con peso corporal normal. Desafortunadamente, debido a la falta de sintomatología clínica que afecta de forma evidente la calidad de vida de estas personas, el síndrome puede ser sumamente difícil de identificar<sup>2</sup>.

Los trastornos metabólicos asociados con la obesidad en sujetos con peso corporal normal son también conocidos como síndrome de obesidad metabólica con peso normal. Esta condición fue descrita inicialmente en la década de los 80 y fue asociada al desarrollo de diabetes tipo 2, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia e hipertrofia del tejido adiposo en sujetos no obesos<sup>2</sup>. Debido a la ausencia de criterios diagnóstico claros, la epidemiología de este fenómeno es desconocida y su identificación depende de los criterios de selección utilizados en diferentes estudios. En forma general, existen hipótesis que consideran que cerca del 20% de la población mundial puede presentar las características del síndrome, pero esto puede variar, entre 10% y 35%, dependiendo de los valores del modelo homeostático (HOMA) para evaluar la resistencia a la insulina o del porcentaje de grasa corporal utilizado<sup>3</sup>. Evidencia epidemiológica sugiere que aproximadamente 30% de los habitantes de Estados Unidos con peso corporal normal pueden tener algún componente del síndrome metabólico<sup>4</sup>.

Las causas probables de este trastorno son las modificaciones deletéreas tanto en el estilo de vida como en la dieta de los habitantes de países occidentales. El balance energético positivo y la dieta rica en carbohidratos, en particular de sacarosa, son de importancia fundamental<sup>2</sup>. Las pruebas genéticas no han logrado confirmar un efecto significativo de mutaciones genéticas en el aumento de la frecuencia de personas con síndrome de obesidad metabólica con peso normal<sup>5-8</sup>.

El objetivo de este artículo es revisar criterios diagnósticos y tratamiento del síndrome de obesidad metabólica con peso normal.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los primeros criterios para el diagnóstico del síndrome de obesidad metabólica con peso normal propuestos a finales del siglo pasado incluían: circunferencia de cintura, concentraciones de triglicéridos, ácido úrico y glicemia en ayunas, así como peso al nacer, aumento de peso después de la pubertad, antecedentes familiares de alteraciones metabólicas y la etnia. Ese primer algoritmo evaluaba 22 características diferentes y para poder realizar el diagnóstico era necesario alcanzar al menos 7 puntos<sup>9</sup>. La herramienta parecía fácil de utilizar en la práctica clínica diaria, aunque era necesario la determinación de parámetros bioquímicos que rara vez son determinados en sujetos no obesos y aparentemente sanos<sup>10,11</sup>. Investigaciones posteriores intentaron realizar el diagnóstico con los criterios del síndrome metabólico clásico. Para eso propusieron la evaluación de personas con un índice de masa corporal inferior a 27 Kg/m<sup>2</sup> de acuerdo con los criterios del Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol, según el cual el síndrome metabólico

se diagnostica en presencia de al menos tres de las siguientes condiciones<sup>12-14</sup>:

- Circunferencia de cintura superior a 102 centímetros en hombres y 88 centímetros en mujeres;
- Concentraciones séricas de triglicéridos superior a 150 mg/dL;
- Concentraciones séricas de lipoproteína de alta densidad menor de 50 mg/dL en hombres y por debajo de 40 mg/dL en mujeres;
- Presión arterial por encima de 130/85 mm de Hg;
- Glucemia en ayunas por encima de 110 mg/dL o diagnóstico de diabetes mellitus.

Posteriormente fue utilizado el criterio de índice de masa corporal por debajo de 25 Kg/m<sup>2</sup> acompañado de algún trastorno metabólico, considerando la presencia de dos o más de las siguientes alteraciones<sup>15</sup>:

- Aumento de la presión arterial (valores mayores de 130/85 mm de Hg o uso de antihipertensivos);
- Trastornos del perfil lipídico, incluidos concentraciones séricas elevadas de triglicéridos elevados (mayor de 150 mg/dL) y bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (menos de 40 mg/dL para los hombres y de 50 mg/dL para las mujeres).
- Aumento de las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas (concentraciones de glicemia plasmática superiores a 100 mg/dL o uso de medicamentos para el tratamiento de la diabetes);
- Insulinorresistencia (HOMA mayor de 5,13 o valores superiores al percentil 90);
- Inflamación crónica subclínica sistémica (concentraciones de proteína C reactiva mayor de 0,1 mg/L o valores superiores al percentil 90) o;
- Tratamiento de cualquiera de los trastornos previamente mencionados.

Por otra parte, algunos investigadores utilizaron el índice de masa corporal menor de 25 kg/m<sup>2</sup> y los criterios del diagnóstico de síndrome metabólico propuestos por la Federación Internacional de Diabetes, considerando el diagnóstico ante la aparición de tres o más de las siguientes condiciones<sup>16,17</sup>:

- Circunferencia de la cintura igual o mayor de 90 centímetros en hombres e igual o mayor a 80 centímetros en las mujeres;
- Presión arterial mayor o igual a 130/85 mm Hg o diagnóstico de hipertensión reconocida;
- Concentraciones de triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dL;
- Disminución de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad, en mujeres menor de 50 mg/dL y en hombres menor de 40 mg/dL o en tratamiento para aumentar sus concentraciones;
- Glucemia en ayunas por encima de 110 mg/dL o diabetes tipo 2 previamente diagnosticada.

### Contenido de Tejido Graso

Otros criterios diagnósticos propuestos en pacientes no obesos han sido tomados de estudios de la composición corporal. El punto de corte para el diagnóstico del síndrome de obesidad metabólica con peso normal fue el índice de masa corporal por debajo de 25 Kg/m<sup>2</sup> y el depósito de tejido graso, o masa grasa, por encima de 100 cm<sup>2</sup> determinado por tomografía computarizada<sup>18,19</sup>. Sin embargo, el uso de esta técnica de imágenes está asociado a altos costos y exposición de los pacientes a radiación ionizante, lo que impide su uso para la evaluación rutinaria de estos sujetos. Investigaciones posteriores utilizaron la densitometría, que sigue siendo el "estándar de oro" para la cuantificación de la composición corporal. El índice de masa corporal entre 18 y 25 kg/m<sup>2</sup> y el porcentaje de grasa corporal (porcentaje de masa grasa) por encima del 30% son considerados como valores de corte. Es un método más seguro y económico que la tomografía, pero aún no está ampliamente disponible para utilizarlo en forma rutinaria<sup>20</sup>. Estudios posteriores utilizaron el mismo método, pero adoptaron diferentes puntos de corte para porcentaje de masa grasa: valores superiores a 33% - 35% para las mujeres y 20,8 - 23,1% para los hombres<sup>21-23</sup>.

El método de bioimpedancia también puede ser utilizado para evaluar la composición corporal. Además, es más común y está disponible para su uso en la práctica clínica diaria. Un valor de corte de 30% de masa grasa para las mujeres y 20 -23% para los hombres han sido considerado como los

valores límite<sup>24,25</sup>. Un estudio previo demostró que la prevalencia de obesidad de peso normal fue baja en la población general y más alta en mujeres que en hombres. Este hecho dependía, en gran medida, de los criterios utilizados para definir el exceso de grasa corporal. Concluyeron que el uso de puntos de corte específicos de género y edad para definir el exceso de grasa corporal es mejor que los puntos de corte fijos o específicos de género. Los investigadores sugieren el uso de valores de índice de masa corporal que no deberían exceder en 8,3 Kg/m<sup>2</sup> en hombres y 11,8 Kg/m<sup>2</sup> en mujeres<sup>26</sup>. Por otro lado, el método más simple, aunque con altas posibilidades de error, es la evaluación del grosor de los pliegues cutáneos por encima de la escápula. La identificación del síndrome de obesidad metabólica con peso normal puede realizarse cuando la suma del grosor de ambos pliegues excede el percentil 90 para el grupo poblacional<sup>26</sup>.

### **Metabolismo de Carbohidratos e Insulinorresistencia**

Otra dirección de investigación del síndrome de obesidad metabólica con peso normal fue definida como la aparición de insulinorresistencia, determinada por la técnica del clamp hiperinsulínico/euglicémico (método para la cuantificación de la secreción y resistencia a la insulina) en personas con peso corporal normal. El valor límite para el diagnóstico de insulinorresistencia fue el consumo de glucosa de 8 mg/min/kg de masa corporal magra<sup>27,28</sup>. Una desventaja de este método es la necesidad de realizar la prueba de fijación metabólica que es laboriosa y técnicamente difícil<sup>10,11</sup>. Varios intentos posteriores han tratado de identificar el trastorno en sujetos con índice de masa corporal inferior a 27 Kg/m<sup>2</sup> y concentración de insulina en ayunas superior a 150 mU/mL<sup>29</sup>. También se ha intentado utilizar la prueba de tolerancia a la glucosa oral, haciendo que estos criterios fueran más adecuados para el uso en la práctica clínica habitual<sup>30,31</sup>. Investigaciones previas han considerado que un valor de corte de la sensibilidad a la insulina de 1,69 (según HOMA) permite diferenciar los fenotipos potencialmente diferenciadores: lípidos séricos, hormonales, composición y distribución de la grasa corporal, ingesta dietética, antecedentes

familiares y variables de estilo de vida entre los grupos de pacientes metabólicamente obesos con peso normal con aquellos que no presentaban esta condición, a pesar de un índice de masa corporal similar entre los grupos<sup>32</sup>. Todos los hallazgos indican que existe reducción clínicamente significativa de la sensibilidad de los tejidos a la insulina entre sujetos con peso corporal normal y obesidad metabólica<sup>10</sup>. También es posible utilizar los patrones de secreción de insulina para diferenciar los individuos con síndrome de obesidad metabólica con peso normal al establecer los patrones de secreción de insulina. Esto se logra estableciendo la secreción de insulina estimada mediante la respuesta aguda durante la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa. Se observó que los sujetos obesos insulinorresistentes y obesos con peso normal mostraron secreción de insulina compensatoria disminuida comparado con sujetos normales no obesos<sup>33</sup>.

### **Otros Parámetros**

En la actualidad continua la búsqueda intensiva para identificar otros trastornos específicos que tengan potencial importancia diagnóstica. Los resultados han mostrado correlación positiva y significativa entre las concentraciones séricas de ferritina (mayor de 127 ng/mL para las mujeres y 46,8 ng/mL para los hombres) y la aparición de obesidad metabólica en personas con peso normal<sup>34</sup>. También existe relación positiva con el índice Triglicéridos y Glucosa, calculado como el logaritmo natural (Ln) del producto de glucosa y TG plasmáticos, según la siguiente fórmula: Ln (TG [mg/dL] x glucosa [mg/dL]/2), por encima de 8,73 para las mujeres y 8,82 para los hombres<sup>35,36</sup>.

### **TRATAMIENTO**

El inicio del tratamiento del síndrome de obesidad metabólica con peso normal es un gran desafío para los especialistas responsables. Los pacientes rara vez experimentan alguna sintomatología asociada y, por lo tanto, no es fácil convencerlos de someterse a cualquier tipo de tratamiento. Los esquemas terapéuticos en sí también plantean varias dudas, entre ellas si debiesen ser tratados de igual manera a las personas obesas.

Los objetivos básicos del tratamiento de los pacientes coinciden con los objetivos del tratamiento del síndrome metabólico clásico. El esquema terapéutico consiste en prevenir o limitar los potenciales efectos negativos de enfermedades resultantes de estas anomalías metabólicas, como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensión<sup>9</sup>. La base del tratamiento es el reconocimiento de los trastornos en forma individual y la modificación del estilo de vida, cuyos efectos benéficos ya fueron descritos hace más de 30 años. Entre 10% - 20% de las personas con síndrome de obesidad metabólica e índice de masa corporal entre 23 y 26,9 Kg/m<sup>2</sup> pueden beneficiarse de estas modificaciones, que consiste en cambios en la dieta y aumento de la actividad física<sup>37</sup>.

Los sujetos con aumento significativo en el peso corporal en la edad adulta deben realizar en forma periódica (cada 4-12 semanas) una dieta hipocalórica para evitar un mayor aumento de peso con efectos positivos en su perfil metabólico<sup>9</sup>. No obstante, el valor energético de la dieta debe ajustarse al metabolismo básico de cada persona<sup>38</sup>. También debe limitarse la cantidad de azúcares simples consumida<sup>39</sup>. Un tercio del valor energético debe obtenerse de las grasas, incluyendo 10% de las grasas saturadas, monoinsaturadas y poliinsaturadas en la ración diaria. La ingesta de colesterol debe limitarse a solo 300 mg/día y debe reforzarse el suministro de ácido fólico y vitamina B12 para mantener concentraciones séricas óptimas de homocisteína, así como aumentar la ingesta de antioxidantes, que puede tener efectos positivos sobre el riesgo cardiovascular<sup>9</sup>.

La identificación de la preferencia de sabores es esencial para contribuir a limitar el consumo excesivo de alimentos. Los sujetos con preferencias por el consumo de carbohidratos deben considerar una dieta con índice glucémico bajo, basada en granos integrales, legumbres, verduras y productos lácteos bajos en grasa. A su vez, para los sujetos que prefieren consumir productos cárnicos deben tener una dieta baja en grasa o alta en proteínas. Además, se deben limitar la cantidad de grasa saturada (menos del 10% de la demanda total

de energía), 10-15% de grasa monoinsaturada y 6-10% de grasas poliinsaturadas (5-8% de omega 6, 1-2% de omega 3). La ingesta de colesterol debe limitarse a 300 mg/día e incluso 200 mg/día en pacientes con concentraciones séricas de lipoproteína de baja densidad mayor o igual a 100 mg/dL. Las opciones deben incluir grasas vegetales (aceites, nueces y/o semillas) y pescado (dos o más porciones por semana). El consumo de huevos (2 a 3 por semana), camarones, sardinas y salmón deben ser limitados. También es posible enriquecer la dieta con alimentos funcionales que contengan esteroides vegetales o esteroides que produzcan efectos positivos sobre los parámetros del perfil lipídico<sup>38</sup>.

La actividad física regular reduce la insulinoresistencia, favorece la captación de glucosa por el músculo, aumenta la actividad de la lipoproteinlipasa, mejora el perfil lipídico (reduce la proporción colesterol total/lipoproteínas de alta densidad) y la presión arterial, reduce la grasa abdominal y aumenta la masa magra. Asimismo, mejora el estado de ánimo, reduce la ansiedad y mejora la sintomatología depresiva<sup>9</sup>. Es necesario tener especial precaución al implementar cualquier programa de actividad física, especialmente en el período inicial de entrenamiento, debido al mayor riesgo de neuropatías, problema de cicatrización de heridas y aparición de enfermedades coronarias. Luego de tomar las medidas apropiadas, el ejercicio es una forma integral de tratamiento, especialmente en sujetos jóvenes<sup>38</sup>. Debido a las posibles restricciones de movilidad, cada actividad física debe ser seleccionada en forma individual según las preferencias: uso de bicicleta, caminar, ejercicios aeróbicos, pilates y/o yoga<sup>38,39</sup>. Se recomienda, en sujetos sedentarios y poco activos, incrementar la actividad física aeróbica (caminar, subir escaleras) al menos 30 minutos cinco días por semana. Además, es necesario practicar ejercicio físico adecuado para el estado funcional y edad que incluya actividades aeróbicas y ejercicios de resistencia, entre dos y tres veces por semana. El ejercicio anaeróbico está indicado por su efecto sobre la masa muscular<sup>40</sup>. Es preferible realizar un ejercicio que requiera esfuerzo aeróbico, seguido de entrenamiento de resistencia<sup>38,39</sup>. En una situación en la que la modificación del estilo de vida

no produce los resultados esperados, la siguiente fase del tratamiento debe ser farmacológica<sup>2,40</sup>.

## CONCLUSIÓN

El índice de masa corporal es un elemento considerado por todas las investigaciones como base para el diagnóstico de personas con síndrome de obesidad metabólica con peso normal. Sin embargo, no existe acuerdo sobre los valores de corte, la mayoría ha postulado los valores de 23 a 27 Kg/m<sup>2</sup>. Al evaluar la aparición de anomalías metabólicas, la atención principal se ha dirigido a los trastornos del metabolismo de los carbohidratos y la insulinoresistencia, identificados en función de diferentes criterios. Otras investigaciones consideran al contenido y distribución del tejido adiposo corporal, coexistencia de trastornos metabólicos (hipertrigliceridemia, disminución de las concentraciones séricas de lipoproteínas de alta densidad), aumento de la presión arterial e inflamación subclínica. También se ha sugerido una posible correlación significativa entre la concentración de ferritina y el índice Triglicérido y Glucosa como el diagnóstico de síndrome de obesidad metabólica con peso normal.

El tratamiento de las personas con síndrome de obesidad metabólica con peso normal es similar al del síndrome metabólico. El aumento de la actividad física y dieta ajustada a las preferencias del paciente y basada en los principios de nutrición racional son claves. Las opciones nutritivas deben incluir la cantidad correcta de ácidos grasos insaturados, antioxidantes, vitamina B12 y ácido fólico, además de limitar el consumo de grasas saturadas, colesterol y carbohidratos simples.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berry EM. Sustainable food systems and the mediterranean diet. *Nutrients* 2019;11:2229. doi: 10.3390/nu11092229.
- Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998;47:699-713.
- Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:426-433.
- Tomiya AJ, Hunger JM, Nguyen-Cuu J, Wells C. Misclassification of cardiometabolic health when using body mass index categories in NHANES 2005-2012. *Int J Obes (Lond)* 2016;40:883-886.
- Di Renzo L, Bigioni M, Bottini FG, Del Gobbo V, Premrov MG, Cianci R, De Lorenzo A. Normal Weight Obese syndrome: role of single nucleotide polymorphism of IL-1 5Ralpha and MTHFR 677C-->T genes in the relationship between body composition and resting metabolic rate. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:235-245.
- Yaghootkar H, Scott RA, White CC, Zhang W, Speliotes E, Munroe PB, Ehret GB, Bis JC, Fox CS, Walker M, et al. Genetic evidence for a normal-weight "metabolically obese" phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2014;63:4369-4377.
- Bellissimo MP, Cai Q, Ziegler TR, Liu KH, Tran PH, Vos MB, Martin GS, Jones DP, Yu T, Alvarez JA. Plasma high-resolution metabolomics differentiates adults with normal weight obesity from lean individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2019;27:1729-1737.
- Loos RJ. Integrating publicly available genome-wide association data to study the genetic basis of metabolically healthy obese and metabolically obese but normal-weight individuals. *Diabetes* 2014;63:4004-4007.
- Ding C, Chan Z, Magkos F. Lean, but not healthy: the 'metabolically obese, normal-weight' phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19:408-417.
- Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest* 2019;129:3978-3989.
- Klitgaard HB, Kilbak JH, Nozawa EA, Seidel AV, Magkos F. Physiological and lifestyle traits of metabolic dysfunction in the absence of obesity. *Curr Diab Rep* 2020;20:17. doi: 10.1007/s11892-020-01302-2.

12. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care* 2004;27:2222-2228.
13. Boytsov S, Logunova N, Khomitskaya Y; CEPHEUS II investigators. Suboptimal control of lipid levels: results from the non-interventional Centralized Pan-Russian Survey of the Undertreatment of Hypercholesterolemia II (CEPHEUS II). *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:158. doi: 10.1186/s12933-017-0641-4.
14. Brant LC, Wang N, Ojeda FM, LaValley M, Barreto SM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasan RS, Palmisano JN, Münzel T, et al. Relations of metabolically healthy and unhealthy obesity to digital vascular function in three community-based cohorts: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004199. doi: 10.1161/JAHA.116.004199.
15. Gutiérrez-Repiso C, Soriguer F, Rojo-Martínez G, García-Fuentes E, Valdés S, Goday A, Calle-Pascual A, López-Alba A, Castell C, Menéndez E, et al. Variable patterns of obesity and cardiometabolic phenotypes and their association with lifestyle factors in the Di@bet.es study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:947-955.
16. Amihäesei IC, Chelaru L. Metabolic syndrome a widespread threatening condition; risk factors, diagnostic criteria, therapeutic options, prevention and controversies: an overview. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2014;118:896-900.
17. Seo YG, Choi HC, Cho B. The Relationship between metabolically obese non-obese weight and stroke: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One* 2016;11:e0160846. doi: 10.1371/journal.pone.0160846.eCollection 2016.
18. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Maruyama N, Morioka K, Nakatani K, Yano Y, Adachi Y. Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003;26:2341-2344.
19. Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, Yano Y, Adachi Y, Sumida Y. Quantitative insulin sensitivity check index is a useful indicator of insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal-weight subjects with normal glucose tolerance. *Endocr J* 2005;52:253-257.
20. De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, Di Renzo L. Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:513-523.
21. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, Jensen MD, Parati G, Lopez-Jimenez F. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2010;31:737-746.
22. Shea JL, King MT, Yi Y, Gulliver W, Sun G. Body fat percentage is associated with cardiometabolic dysregulation in BMI-defined normal weight subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:741-747.
23. Batsis JA, Sahakyan KR, Rodriguez-Escudero JP, Bartels SJ, Somers VK, Lopez-Jimenez F. Normal weight obesity and mortality in United States subjects  $\geq 60$  years of age (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Am J Cardiol* 2013;112:1592-1598.
24. Kim JY, Han SH, Yang BM. Implication of high-body-fat percentage on cardiometabolic risk in middle-aged, healthy, normal-weight adults. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:1571-1577.
25. Madeira FB, Silva AA, Veloso HF, Goldani MZ, Kac G, Cardoso VC, Bettiol H, Barbieri MA. Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country. *PLoS One* 2013;8:e60673. doi: 10.1371/journal.pone.0060673.
26. Männistö S, Harald K, Kontto J, Lahti-Koski M, Kaartinen NE, Saarni SE, Kanerva N, Jousilahti P. Dietary and lifestyle characteristics associated with normal-weight obesity: the National FINRISK 2007 Study. *Br J Nutr* 2014;111:887-894.
27. Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, Poehlman ET. Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes* 1999;48:2210-2214.
28. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EA, Poehlman ET. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1020-1025.
29. Molero-Conejo E, Morales LM, Fernández V, Raleigh X, Gómez ME, Semprún-Ferreira M, Campos G, Ryder E. Lean adolescents with increased risk for metabolic syndrome. *Arch Latinoam Nutr* 2003;53:39-46.
30. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Resnick H, Kelley DE, Haggerty C, Harris TB, Schwartz AV, Kritchevsky S, Newman AB. Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care* 2003;26:372-379.

31. Borel AL, Nazare JA, Smith J, Aschner P, Barter P, Van Gaal L, Eng Tan C, Wittchen HU, Matsuzawa Y, Kadowaki T, et al. Visceral, subcutaneous abdominal adiposity and liver fat content distribution in normal glucose tolerance, impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Int J Obes (Lond)* 2015;39:495-501.
32. Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, St-Onge M, St-Pierre DH, Tremblay-Lebeau A, Poehlman ET. Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5013-5020.
33. Succurro E, Marini MA, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R, Perticone F, Sesti G. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1881-1886.
34. Kim JW, Kim DH, Roh YK, Ju SY, Nam HY, Nam GE, Kim DW, Lee SH, Lee CW, Han K, Park YG. Serum ferritin levels are positively associated with metabolically obese normal weight: A nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2335. doi: 10.1097/MD.0000000000002335.
35. Lee SH, Han K, Yang HK, Kim HS, Cho JH, Kwon HS, Park YM, Cha BY, Yoon KH. A novel criterion for identifying metabolically obese but normal weight individuals using the product of triglycerides and glucose. *Nutr Diabetes* 2015;5:e149. doi: 10.1038/nutd.2014.46
36. Lee SH, Han K, Yang HK, Kim MK, Yoon KH, Kwon HS, Park YM. Identifying subgroups of obesity using the product of triglycerides and glucose: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008-2010. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82:213-220.
37. Di Renzo L, Del Gobbo V, Bigioni M, Premrov MG, Cianci R, De Lorenzo A. Body composition analyses in normal weight obese women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:191-196.
38. Cheikh-Moussa K, Mira JJ, Orozco-Beltran D. Improving engagement among patients with chronic cardiometabolic conditions using mHealth: Critical review of reviews. *JMIR Mhealth Uhealth* 2020;8:e15446. doi: 10.2196/15446.
39. Płaczkowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, Piwowar A. Metabolic syndrome - a new look at a known problem. *Wiad Lek* 2017;70:970-976.
40. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, Masmiquel L, Goday A, Bellido D, Lurbe E, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017;64 Suppl 1:15-22.

# CORAZÓN COMO ÓRGANO ENDOCRINO-METABÓLICO

*Héctor Triana-Alcívar<sup>1</sup>, Jordy Ureta-Pilligua<sup>1</sup>, Ronny Richard Mera-Flores<sup>1</sup>, Leonardo Bermúdez Cevallos<sup>2,3</sup>, Yokasta Rivadeneira Mendoza<sup>2,3</sup>*

<sup>1</sup>Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí, Ecuador. <sup>2</sup>Hospital de Especialidades Madre Teresa, Portoviejo, Manabí, Ecuador. <sup>3</sup>Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas – IECED Manabí, Portoviejo, Manabí, Ecuador.

**Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(1): 13-26**

## RESUMEN

Sobre la historia, el corazón ha sido considerado órgano vital por su función de bomba sanguínea impelente y aspirante, permitiendo la fisiológica perfusión a todos los rincones del cuerpo humano. Sin embargo, tras este rol de bomba se encuentra una función poco discutida, esto es, el rol endócrino-metabólico del corazón, en calidad de órgano sintetizador de hormonas y, por su función de bomba, distribuidor de hormonas ajenas a él. Comprender la incidencia de los péptidos sintetizados en el corazón ofrece una nueva perspectiva sobre la relevancia del corazón en la homeostasis y como la enfermedad cardiovascular puede alterar el metabolismo. El presente trabajo tiene por objeto revisar la más vigente información sobre el rol de los péptidos natriuréticos producidos en el corazón y su función endocrino-metabólica. Estos son los péptidos natriuréticos auricular, cerebral y tipo C. Se concluye que la concepción del corazón como un órgano de regulación endocrino-metabólico, cuyas hormonas son elementales para la homeostasis del organismo, es fundamental para la medicina de este siglo y para los avances venideros, en materia de nuevas estrategias terapéuticas que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** Corazón; metabolismo; péptido natriurético auricular; péptido natriurético encefálico; péptido natriurético tipo-c.

## HEART AS AN ENDOCRINE-METABOLIC ORGAN

### ABSTRACT

Regarding history, the heart has been considered a vital organ due to its role as an impeller and aspirating blood pump, allowing physiological perfusion to all corners of the human body. However, behind this role as a pump there is a function little discussed, that is, the endocrine-metabolic role of the heart, as a hormone-synthesizing organ and, due to its function as a pump, a distributor of hormones not related to it. Understanding the incidence of synthesized peptides in the heart offers a new perspective on the relevance of the heart in homeostasis and how cardiovascular disease can alter metabolism. The present work aims to review the most current information on the role of natriuretic peptides produced in the heart and their endocrine-metabolic function. These are the atrial, brain and type C natriuretic peptides. It is concluded that the conception of the heart as an endocrine-metabolic regulating organ, whose hormones are elementary for the homeostasis of the organism, is fundamental for the medicine of this century and for the upcoming advances, in terms of new therapeutic strategies that manage to improve the quality of life of patients.

**Keywords:** Heart; metabolism; natriuretic peptide, atrial; natriuretic peptide, brain; natriuretic peptide, c-type.

---

Artículo recibido en: Septiembre 2020. Aceptado para publicación en: Enero 2021  
Dirigir correspondencia a: Ronny Richard Mera-Flores.. Email: rmera1803@outlook.com.

## INTRODUCCIÓN

El corazón es un órgano de vital importancia, su función principal es bombear sangre hacia todo el cuerpo conduciendo nutrientes hacia todos los tejidos<sup>1</sup>. Está ubicado en la caja torácica, en el espacio denominado mediastino medio. Guarda una estrecha relación con los pulmones en sus bordes, con el esternón en su cara anterior y en la parte posterior con el esófago<sup>2</sup>. Su base se encuentra dirigida hacia arriba, a la derecha y ligeramente hacia atrás, de esta nacen los grandes vasos sanguíneos, su ápex reposa sobre el diafragma<sup>3</sup>. Su configuración interna está dada por cuatro cámaras, dos superiores denominadas, los atrios o aurículas, y dos inferiores, los ventrículos<sup>4</sup>. Yace envuelto por una capa fibrosa denominada pericardio, misma que facilita un medio de fijación y protección al evitar el estiramiento excesivo. Su pared está estructurada por tres capas, el epicardio, la más externa y en relación con el pericardio; el miocardio, que contiene células llamadas miocardiocitos, que le permiten función contráctil; y el endocardio, la capa interna, formada por tejido conjuntivo y por donde discurre el sistema de conducción<sup>5</sup>. Su tejido se caracteriza por presentar una capa de músculo estriado cardíaco y un esqueleto fibroso que forma los orificios valvulares<sup>6</sup>.

La velocidad en que late el corazón por minuto está regulada por el centro cardiovascular del bulbo raquídeo, enviando señales químicas a través de los nervios simpáticos y parasimpáticos. Además, existe un control humoral mediado por hormonas vasoconstrictoras: adrenalina, noradrenalina, angiotensina, vasopresina, serotonina; y hormonas vasodilatadoras: bradicinina, histamina, prostaglandinas<sup>7</sup>. Para efectuar su función de bomba de manera eficaz y eficiente, se relaciona con otros órganos y sistemas, riñón, sistema nervioso central y sistema endócrino<sup>8</sup>. No obstante, el corazón cumple otra función propia además de mantener el flujo constante de sangre, se trata del control sobre distintos procesos metabólicos a través de la secreción de péptidos natriuréticos (PNs).

## PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

En 1981, el bioquímico Alfredo de Bold descubrió la presencia de una hormona que permitía regular la presión arterial por medio de diuresis y natriuresis en ensayos con ratas knockout (KO) a través de la inyección de extractos de músculo auricular. En años posteriores se logró aislar un polipéptido sintetizado a partir de células cardíacas al cual se denominó péptido natriurético (PN)<sup>9</sup>.

Luego de su descubrimiento se identificaron diferentes tipos de esta hormona, las cuales se clasifican en: Péptido natriurético atrial o auricular (ANP), Péptido natriurético cerebral (BNP) y Péptido natriurético tipo C (CNP). En la tabla 1 se resumen algunas características de los PNs.

ANP está formado por una cadena larga de 28 aminoácidos que forma a su vez un anillo de 17 aminoácidos unidos por una ligadura de disulfuro. Es sintetizado, almacenado y secretado por los miocardiocitos auriculares, se libera como prohormona (pro-ANP) para después pasar a su forma activa ANP<sup>10,11</sup>. Los granulocitos de miocitos auriculares cumplen el papel de almacenar este péptido, pero puede situarse en otros órganos en menor proporción. La síntesis de este péptido se da a partir de un gen precursor de 151 aminoácidos (pre-proANP), el cual se degrada formando la proANP, péptido de 126 aminoácidos que se almacena como gránulos en los cardiomiocitos auriculares<sup>12</sup>. Tras un estímulo, esta prohormona se libera y se sitúa en la periferia de las células cardíacas. Mediante una prohormona convertasa, corina, este compuesto se divide en un ANP 1-98 N-terminal y el ANP de 28 aminoácidos en su forma activa<sup>13</sup>. La vida media a partir de la secreción de ANP es de 2-5 minutos, mientras que el N-terminal pro-péptido natriurético auricular (NT-ANP) puede seguir circulando en los vasos sanguíneos durante 60 minutos<sup>13,14</sup>. La secreción del pro ANP está regulada por el estiramiento de los miocitos atriales en situaciones de aumento de tensión de pared auricular que refleja el aumento de volumen y cargas de presión<sup>15</sup>.

**Tabla I.** Hormonas secretadas por el corazón – tipos de péptidos natriuréticos

<b>Tipo</b>	<b>Péptido natriurético auricular – ANP</b>	<b>Péptido natriurético cerebral – BNP</b>	<b>Péptido natriurético tipo C -CNP</b>
<b>Origen</b>	Miocitos de las aurículas	Ventrículo cardíaco	Endotelio Vascular Tejido Nervioso del corazón
<b>Estructura</b>	Péptido de 28 aminoácidos	Péptido de 32 aminoácidos	Péptido de 22 aminoácidos
<b>Activador del péptido</b>	Corina	Corina Furina	Furina
<b>Órganos receptores</b>	Corazón Cerebro Riñones Vasos sanguíneos Músculo esquelético Estómago Tejido adiposo	Corazón Cerebro Riñones Vasos sanguíneos Tejido adiposo Estómago Tejido adiposo	Vasos sanguíneos Corazón Tejido conectivo Riñones
<b>Receptores de unión</b>	NPR-A NPR-B	NPR-A NPR-B	NPR-C NPR-B

La denominación BNP hace alusión a que su descubrimiento se dio en cerebros porcinos y posterior a ello se lo aisló en los ventrículos de los humanos. Dicha hormona presenta una estructura de 32 aminoácidos con una similitud en el anillo que se encuentra en el ANP. Es sintetizado por los miocardiocitos ventriculares y en menor proporción por los auriculares. Para dar origen a esta hormona se forma un precursor pre-proBNP, para luego pasar a proBNP<sup>16,17</sup>. Este compuesto se divide en presencia de una serina proteasa, corina, o por una endoproteasa, furina, las cuales producen el BNP de 32 aminoácidos, que es la forma activa de este péptido y una cadena peptídica N-terminal pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) de 76 aminoácidos. Una vez secretados, estos dos compuestos se mantienen en la circulación sanguínea de 20 a 90 minutos. El BNP difiere en su almacenamiento en relación al ANP, puesto que se sintetiza de forma exclusiva por necesidad, estimulado por el aumento de presión de los

miocitos ventriculares<sup>18-20</sup>.

Por último, el CNP difiere de su origen con los anteriores péptidos, ya que no es sintetizado directamente por el corazón sino en el tejido nervioso del mismo y en mayor proporción por el endotelio vascular<sup>21</sup>. Se produce a partir de la prohormona proCNP, la cual termina su forma circundante con una estructura de 22 aminoácidos y el anillo característico de todos los PNs<sup>22</sup>. Se sintetiza a partir del gen NPPC el cual forma un precursor pre-proCNP de 126 aminoácidos y posterior a ello a proCNP de 103 aminoácidos, para ser finalmente secretado como CNP-53 unido a la serina endoproteasa intracelular furina<sup>23</sup>. La presencia de furina permite que este compuesto se divida en CNP-53 y CNP-22. Estos dos compuestos tienen funciones similares, pero se diferencian por el lugar donde predominan, el CNP-53 se encuentra en mayor proporción en el corazón, endotelio y cerebro; en tanto el CNP-22

se halla en el líquido cefalorraquídeo y el plasma<sup>24</sup>.

De manera general, los PNs se sintetizan, almacenan y liberan de forma fisiológica, sin embargo existen ciertos condicionantes que aumentan su expresión, el más importante, el estrés de las paredes cardíacas inducido por hipertrofia o sobrecarga de volumen<sup>26</sup>.

Los PNs presentan receptores en los diferentes órganos en los que actúan, clasificándose en tres: NPR-A y NPR-B que son receptores de ANP y BNP principalmente y de CNP en menor proporción, que forman parte de la familia del guanilil ciclasas particuladas, y NPR-C que es receptor de CNP<sup>26</sup>. Los receptores NPR-A y NPR-B se distribuyen en el cuerpo en órganos como el corazón, cerebro, riñones, vasos sanguíneos, músculo esquelético, estómago y tejido adiposo. Además de ser similares en cuanto a su locación, también presentan una estructura semejante. Contienen tres dominios, un segmento de 450 aminoácidos donde se fijan los PNs, un segmento transmembrana de 570 aminoácidos (dominio de homología de quinasa), y un dominio de guanilil ciclasa donde se sintetiza el cGMP, que es un segundo mensajero de los PNs<sup>27,28</sup>. El proceso de recepción de PNs está dado por tres pasos: 1) El PN está en su forma basal, se reprime la actividad del guanilil ciclasa a través de dominio de homología de quinasa, 2) El PN se une al receptor, tomando su forma activa, logrando que los dominios de guanilil ciclasa se unan, 3) Existe una desfosforilación de los sitios de unión de hormonas, permitiendo que el receptor se inactive y repita el proceso de activación y recepción de hormonas<sup>29</sup>.

El NPR-C presenta un solo dominio de 440 aminoácidos y una cola de 37 aminoácidos, se encuentra en las glándulas endocrinas, pulmones, riñones y en mayor proporción, en las células endoteliales<sup>30</sup>. La unión del receptor con un PN permite que exista una serie de reacciones que elimina los péptidos de la sangre. Esto le otorga la función de control y depuración de los PNs<sup>22,31</sup>. Si existe alguna disfunción de este receptor se reflejaría en la alteración de PNs en el plasma sanguíneo. En los órganos en que se encuentra este receptor se ha descubierto que su estructura está formada por 37 aminoácidos, contiene dos enlaces disulfuros y se

encuentra glicosilado; al ser una cadena más corta que la de otros receptores no presenta actividad catalítica, pero sí de señalización<sup>29</sup>. Existe otro mecanismo de degradación de PNs mediado por la neprilisina, actualmente la degradación de esta metaloproteínasa integral de membrana tipo 2 es una diana farmacológica importante para el tratamiento de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FER)<sup>20,25,32</sup>.

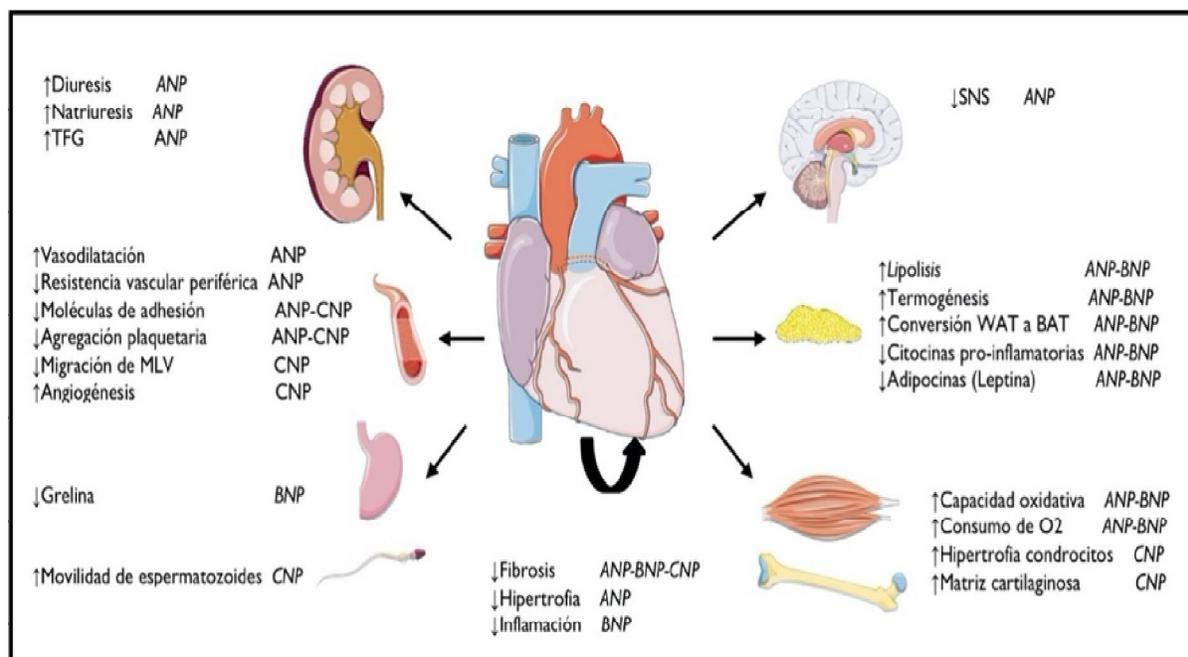
## CORAZÓN, ALGO MÁS QUE UNA BOMBA

Los PNs desempeñan un rol fisiológico importante, intervienen en distintos procesos celulares que regulan la homeostasis del organismo humano<sup>33</sup>. Los efectos cardinales son diuresis, natriuresis y vasodilatación, sin embargo, es importante reconocer que sus mecanismos de acción no se encuentran limitados a estos, puesto que, en realidad ejercen efectos en el propio corazón, vasculatura, a nivel renal, poseen estrecha relación con el metabolismo de los lípidos, el tejido adiposo y el estrés oxidativo, es decir, constituyen un grupo de hormonas cuyas funciones son autocrinas y paracrinas<sup>34-36</sup>. Las principales funciones de los PNs se ilustran en la figura 1.

### Péptidos Natriuréticos y Corazón

Los NPR se expresan en los miocitos y fibroblastos cardíacos, lo cual demuestra una evidente relación de los PNs con su principal órgano de síntesis. Quien ejerce las funciones más importantes es el ANP, las mismas consisten en efectos antihipertróficos y antifibróticos<sup>37,38</sup>. Se ha demostrado en estudios con ratones KO que el bloqueo de la codificación genética del ANP se relaciona con el desarrollo de hipertrofia cardíaca e hipertensión en respuesta a hipoxia crónica y dietas altas en sal<sup>39,40</sup>. Además, en el contexto de sobrecarga de volumen, se encontraron resultados similares independientes del consumo de sal, relacionados con el desarrollo de hipertrofia cardíaca y disrupción genética del ANP<sup>41,42</sup>.

El mecanismo por el cual el ANP ejerce un efecto antihipertrófico es la inhibición del receptor de potencial transitorio canónico 6 (TRPC-6), proceso



**Figura 1.** Funciones de PN: Corazón, riñón, vasos sanguíneos, sistema digestivo, sistema neurológico, tejido adiposo, músculo y tejido conectivo. Se detallan las funciones con sus principales PNs relacionados. *PNS* Péptidos natriuréticos, *ANP* Péptido natriurético auricular, *BNP* Péptido natriurético cerebral, *CNP* Péptido natriurético C, *TFG* Tasa de filtrado glomerular, *MLV* Músculo liso. Imágenes obtenidas a partir de: © 2020 LES LABORATOIRES SERVIER, todos los derechos reservados. URL: <https://smart.servier.com/>. Licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional. No se realizó modificación alguna sobre las imágenes.

mediado por la proteína quinasa G (PKG). TRPC-6 es el encargado de inducir hipertrofia cardíaca a través de la activación del factor nuclear de las células T activadas (NFAT), calcineurina y la activación de proteínas como MKP-1, p38MAPK y ERK<sup>43,44</sup>.

BNP y CNP ejercen funciones en el corazón, aunque en menor medida comparado con ANP. Dentro de las características más llamativas, está la inhibición de la fibrosis, el efecto antihipertrófico es menor comparado con ANP<sup>37</sup>. Los mecanismos propuestos para explicar su papel antifibrótico son, la inhibición del factor de crecimiento transformador beta (TGF-B) por parte del BNP y la reducción de síntesis de colágeno por parte del CNP, este último, aumenta su producción ante estímulos pro-fibróticos<sup>45</sup>. BNP tiene la capacidad de modular la reacción inflamatoria en el contexto de lesión cardíaca, disminuyendo monocitos, linfocitos B y células NK en sangre periférica, además regula la quimiotaxis de monocitos y

producción de moléculas inflamatorias por los macrófagos en el tejido cardíaco<sup>46</sup>.

Adicionalmente, en el marco del ejercicio clínico, se emplea ANP y BNP/Pro-BNP como los biomarcadores mejor establecidos para diagnóstico y pronóstico de insuficiencia cardíaca (IC), donde el incremento de los niveles plasmáticos de estos PNs indicaría la presencia de IC incluso con fracción de eyección conservada, mientras un resultado negativo descartaría la patología. A pesar de esto, no existen límites estandarizados respecto a las concentraciones plasmáticas<sup>47,48</sup>.

### Péptidos Natriuréticos y Vasos Sanguíneos

ANP y CNP son los principales PNs que actúan a este nivel, sin embargo, es fundamental tener en cuenta que ambos son sintetizados en el corazón y el endotelio vascular<sup>49</sup>. Es decir, sus efectos podrían estar mediados por ambos. La evidencia disponible se basa en estudios in vitro y estudios

ex vitro en ratones KO<sup>50</sup>. ANP contribuye a la activación de PKG a través de su unión con NPR-A y NPR-B, proceso mediado por cGMP, estimulando al complejo Ca<sup>2+</sup>/calmodulina dependiente de la enzima óxido nítrico sintasa, así, el resultado es mayor producción de óxido nítrico (NO), promoviendo la relajación de las células del músculo liso vascular, lo que disminuye la presión arterial sistémica a través de vasodilatación<sup>46,51</sup>. Un efecto indirecto que tiene relación con la función vascular es la acción inhibitoria ejercida por los PNs sobre el SRAA, disminuyendo la resistencia vascular<sup>46</sup>. Estudios in vitro en células endoteliales de venas umbilicales humanas demuestran que la variante genética de ANP, C2238, está relacionada con disfunción endotelial dependiente de estrés oxidativo<sup>52-55</sup>.

ANP Y CNP demostraron una reducción en la expresión de moléculas de adhesión como MCP-1 y P-selectina, importantes en el proceso aterosclerótico al estimular la infiltración de leucocitos a través de las células endoteliales en el contexto de una lesión y estimular la adhesión y agregación plaquetaria<sup>56,57</sup>. La migración de células del músculo liso vascular desde la capa media hasta la capa íntima del endotelio, contribuye a la formación de placas de ateroma. ANP, BNP y CNP inhiben esta migración, siendo el CNP quien ejerce un efecto mayor en comparación con los demás PNs<sup>58</sup>. Además, CNP cumple un rol importante en la angiogénesis y remodelación vascular luego de eventos isquémicos, mediante la activación de NPR-C, el cual se encuentra acoplado a proteína G inhibidora (Gi) a quinasas reguladas por señal extracelular 1/2 (ERK1/2) y a la proteína quinasa B (Akt) para promover la proliferación y migración endotelial<sup>59</sup>. Sangaralingham y col. demostraron en un estudio epidemiológico de 12 años de seguimiento, que las concentraciones de CNP elevado en el plasma, estaban en relación con mayor incidencia de eventos cardiovasculares mortales y no mortales<sup>60</sup>.

### **Péptidos Natriuréticos y Riñones**

Todos los PNs brindan protección cardiorrenal, sin embargo, es el CNP quien tiene la menor capacidad para producir efectos renales y ANP

quien ejerce las funciones más importantes. Las principales acciones que ejercen los PNs son natriuresis y diuresis<sup>61,62</sup>. La reabsorción de Na a través del túbulo colector es dependiente del canal de sodio sensitivo a amilorida (ENaC), y a nivel de la rama ascendente gruesa del asa de Henle por el cotransportador Na-K-2Cl con la ayuda de adenosina trifosfatasa de sodio y potasio (Na-K-ATPasa), estos permiten la entrada pasiva de este ion desde la luz tubular hacia el torrente sanguíneo. ANP inhibe la función de ENaC y Na-K-ATPasa, provocando el efecto de natriuresis<sup>51,63,64</sup>. ANP interacciona con el SRAA, inhibiendo la secreción de renina y la producción de aldosterona, disminuyendo entre otros su efecto antiurético<sup>65,66</sup>. Favorece a la diuresis al inhibir la secreción de vasopresina por la neurohipófisis inducida por angiotensina II<sup>67,68</sup>. La vasopresina actúa a nivel del túbulo distal y túbulos colectores, a través de su receptor V<sub>2</sub>, el cual también puede ser inhibido por ANP. Además, induce un aumento de la tasa de filtrado glomerular (TFG), al provocar vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la arteriola eferente. Puede interferir en la vasoconstricción de la arteriola aferente mediada por el sistema nervioso simpático a través de noradrenalina<sup>51,69</sup>.

Estudios sugieren que ANP aumenta la TFG a través de la relajación de las células mesangiales intraglomerulares en el espacio entre el endotelio capilar y los podocitos, aumentando el área de filtración<sup>70</sup>. Existen datos de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que poseen bajos niveles de corina, crucial en la activación de ANP, es decir, en este grupo se favorece el desarrollo de hipertensión arterial, sin embargo los mecanismos no se encuentran totalmente dilucidados<sup>71,72</sup>

### **Péptidos Natriuréticos y Sistema Neurohormonal**

Los PNs actúan modulando la actividad del sistema nervioso autónomo, ANP disminuye la frecuencia cardíaca al inhibir el sistema simpático, provocando que predomine la función vagal<sup>27</sup>. La inhibición simpática a nivel renal provoca disminución de secreción de renina, mencionada con anterioridad, al igual que los efectos sobre la

vasopresina<sup>67,73</sup>.

### **Péptidos Natriuréticos y Metabolismo**

El metabolismo de los lípidos está regulado especialmente por dos lipasas, lipoproteína lipasa y lipasa sensible a hormonas. Éstas median los procesos de entrada, almacenamiento y salida de ácidos grasos libres (FFA) y glicerol a través de la hidrólisis de los triglicéridos<sup>74</sup>. La lipasa sensible a hormonas es especialmente importante ya que contribuye al proceso antes mencionado, y a partir de esto, el glicerol se transporta al hígado, y es utilizado para gluconeogénesis, mientras que los FFA se transportan por medio de albúmina sérica a los tejidos donde son catabolizados para obtener energía<sup>75,76</sup>. La estimulación de la lipólisis está regulada por estímulos adrenérgicos y por la insulina, quienes contribuyen a la conversión de la forma inactiva a la activa de la lipasa sensible a hormonas<sup>77</sup>.

El tejido adiposo se encuentra en estrecha relación con los PNs, en él se expresan NPR-A que une a ANP y BNP y NPR-C que promueve su eliminación<sup>78,79</sup>. Los PNs inducen síntesis de ácidos grasos libres y glicerol por estimulación de lipólisis en el tejido adiposo a través de la activación de la lipasa sensible a hormonas, acción mediada por el complejo PNA/cGMP/PKG<sup>80-82</sup>. Birkenfeld y col., demostraron que la infusión de ANP en pacientes jóvenes estaba relacionada con mayores concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres y glicerol, mediante efectos independientes del sistema adrenérgico<sup>83</sup>. El ejercicio aeróbico y de resistencia mejoran el proceso de lipólisis inducida por ANP en el tejido adiposo humano<sup>84,85</sup>.

Los depósitos de grasa que forman el tejido adiposo se dividen según su coloración y tienen características individuales, estos son: tejido adiposo marrón (BAT), tejido adiposo blanco (WAT) y tejido adiposo beige o brite (bAT)<sup>86</sup>. WAT está relacionado con el almacenamiento y movilización de sustratos energéticos, además expresa una gran variedad de hormonas como leptina, adiponectina, angiotensina, visfatina, glucocorticoides, esteroides sexuales e incluso moduladores inflamatorios como interleucina

6 (IL-6), además de intervenir en el proceso de expresión de ácidos grasos libres mediado por lipasa sensible a hormonas<sup>87,88</sup>. Por el contrario, BAT posee abundantes mitocondrias las cuales cuentan con proteína desacopladora 1 (UCP1), que desacopla la fosforilación oxidativa de síntesis de ATP, sustituyéndolo por la generación de calor, la activación de peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  co-activator 1  $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ) estimula la génesis mitocondrial y la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFB) quien propicia la entrada de ácidos grasos libres para la producción de calor, es decir, contribuyen al proceso de termogénesis; la activación del desacoplamiento mitocondrial y de la termogénesis en el BAT, depende de la acción conjunta del sistema adrenérgico y de las hormonas tiroideas<sup>89-91</sup>.

Los PNs fomentan la conversión de tejido adiposo WAT en BAT, además fomentan la expresión de genes termogénicos que codifican PGC1 $\alpha$  y UCP1, proceso mediado por el complejo PNA/cGMP/PKG/p38 MAPK<sup>92-95</sup>. Estos datos demuestran la influencia de los PNs en el metabolismo al aumentar el gasto energético a través de la regulación de la lipólisis aumentando la disponibilidad de FFA y contribuyendo al proceso de termogénesis favoreciendo la biogénesis mitocondrial.

Los PNs desempeñan un papel importante en el músculo esquelético al aumentar la biogénesis mitocondrial y mejorar la capacidad oxidativa<sup>96-97</sup>. Engeli y col. demostraron que el entrenamiento físico regula positivamente la expresión de genes que codifican RPN-A en el músculo esquelético, además de la asociación positiva, luego de 8 semanas de entrenamiento aeróbico, entre los niveles de este receptor, su señalización y genes codificadores de proteínas que intervienen en el proceso de fosforilación oxidativa, además de genes que codifican peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  co-activator 1  $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ). Existieron cambios en las concentraciones plasmáticas de ANP y BNP luego del entrenamiento físico, lo que sugiere un vínculo fisiológico entre la señalización de estos PNs por su receptor con la capacidad de regulación oxidativa y consumo de oxígeno en el músculo esquelético<sup>98</sup>.

ANP inhibe la secreción de adipocinas por adipocitos, citocinas proinflamatorias y quimiocinas por macrófagos en el tejido adiposo, muchas de estas relacionadas con resistencia insulínica en el contexto de obesidad, como leptina, IL-6, TNF- $\alpha$  inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP) -1, RBP-4, así como quimiocinas (MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MCP-2 y GRO- $\alpha$ )<sup>99,100</sup>. BNP ejerce efectos inhibiendo la ghrelina, hormona reguladora del apetito<sup>101</sup>. CNP se encuentra relacionado con funciones como estimulación de la proliferación e hipertrofia de condrocitos, producción de matriz cartilaginosa, modulación de la motilidad de los espermatozoides, desarrollo de células germinales testiculares<sup>102,103</sup>.

## IMPACTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL METABOLISMO

En condiciones patológicas, como hipertensión arterial, existe hiperactivación de SRAA y del sistema nervioso simpático (SNS) con mayor retención de sodio y agua; en la insuficiencia cardíaca además de estas 2 características mencionadas previamente hay sobrecarga de volumen y estrés cardíaco inducido por el estiramiento de las cámaras, lo que provoca un aumento de la secreción de PNs, en particular de ANP, proceso que no sucede en la hipertensión arterial puesto que estudios no han demostrado un papel compensatorio de los PNs en respuesta a un aumento de la PA, sin embargo, una falla de este sistema de péptidos se encuentra relacionado con la patogénesis de la enfermedad<sup>13,104-106</sup>.

La hiperactivación del SRAA y SNS en estadios iniciales de la insuficiencia cardíaca, proporciona un mecanismo compensatorio para aumentar el gasto cardíaco y vasoconstricción periférica con el fin de mantener la homeostasis cardiovascular; con el tiempo, la activación prolongada de estos sistemas se vuelve perjudicial y contribuyen a la progresión de la enfermedad, a partir de aquí es crucial la acción de mecanismos reguladores, entre ellos el aumento de la secreción de PNs, sobre todo ANP y BNP quienes ofrecen efectos

protectores induciendo diuresis, natriuresis, vasodilatación, protegiendo al paciente de la sobrecarga de volumen. No obstante, durante la evolución de la enfermedad, estos PNs pierden gradualmente su efecto natriurético, lo que sugiere la aparición de resistencia renal a estos. Existen varias hipótesis que explican este mecanismo, entre ellas un aumento local en la degradación de NP o una disminución en la concentración renal de NPR-A<sup>13,27</sup>.

Actualmente la terapia con sacubitril/valsartán ha innovado el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, al combinar un antagonista del receptor de la angiotensina II con un inhibidor de la neprilisina, molécula relacionada con la degradación de los PNs, teniendo efectos reductores en la PA y aumento de la diuresis y natriuresis<sup>107-111</sup>; cuyos efectos metabólicos en este contexto son igual de destacables. En un análisis post-hoc del ensayo PARADIGM, los pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes con HbA1c  $\geq$  6,5% que fueron asignados al azar a la terapia con sacubitril/valsartán tuvieron un mejor control glucémico que los sujetos que recibieron enalapril<sup>112</sup>. Durante el seguimiento monitoreando las concentraciones de HbA1c y el nuevo uso de insulina o hipoglucemiantes orales, los resultados fueron significativamente más bajos en el grupo sacubitril/valsartán en comparación con el grupo de control. En una cohorte de sujetos con hipertensión y obesidad, ocho semanas posteriores al inicio de tratamiento con sacubitril/valsartán aumentó la sensibilidad a la insulina y lipólisis en el tejido adiposo subcutáneo abdominal<sup>13,27,108</sup>. Estos datos sugieren la importancia del papel del sistema cardiovascular, y específicamente de los PNs en el contexto de la enfermedad cardiovascular sobre el metabolismo.

## CONCLUSIÓN

Más allá de su función como bomba aspirante e impelente, la concepción del corazón como un órgano de regulación endocrino-metabólico, cuyas hormonas son elementales para la homeostasis del organismo, es fundamental para la medicina de

este siglo y para los avances venideros.

La comprensión de los diferentes péptidos natriuréticos y su utilidad clínica, así como de los distintos grados de disfunción cardíaca y su impacto en distintos ejes metabólicos/hormonales, son muy importantes y no debe infravalorizarse, para de esta forma dar un enfoque integral a los pacientes con enfermedades cardiometabólicas. Resulta conveniente acotar que el descubrimiento y estudio de los péptidos natriuréticos auriculares no solo ha sido beneficioso para el diagnóstico y pronóstico de la insuficiencia cardíaca, también contribuye en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses de ninguna índole que impidan o comprometan la publicación del presente artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cruz Ortega HA, Calderón Monter FX. El corazón y sus ruidos cardíacos normales y agregados. Una somera revisión del tema. *Rev Fac Med UNAM* 2016;59:49-55.
- Saturno Chiu G. *Cardiología*. 1st ed. Bogotá, DC: Editorial El Manual Moderno, S.A; 2017. 400.
- Silva Furtado DF, Prata Vasconcelos LD, Branco É, de Lima AR. Anatomía cardíaca e ramificações da aorta em macaco-prego (*Sapajus apella*). *Biotemas* 2017;30:83-93.
- Vera M, Huérfano Y, Valbuena O, Chacón J, Contreras J, Vera M, Wilches-Duran S, Graterol M, Riaño-Wilches D, Salazar J y col. Segmentación automática de la aurícula izquierda en imágenes de tomografía computarizada cardíaca. *Rev Latinoam Hipertens* 2016;11:54-59.
- Lowe JS, Anderson PG, Anderson SI. *Histología Humana*. 5th ed. España: Elsevier; 2020.
- Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. 15th ed. New York: LANGE; 2018.
- Mohrman DE, Heller LJ. *Cardiovascular Physiology*. 9th ed. New York: LANGE; 2018:368.
- Castillo Moya A, del Pozo Bascañán P. Cardiopulmonary interactions: From physiology to clinic. *Rev Chil Pediatr* 2018;89:582-591.
- Pérez González LL, González Escudero M, Pérez Acosta ND. Los péptidos y su utilidad en la práctica clínica. *Panorama Cuba y Salud* 2018;13:78-82.
- Rademaker MT, Scott NJA, Koh CY, Kini RM, Richards AM. Natriuretic peptide analogues with distinct vasodilatory or renal activity: integrated effects in health and experimental heart failure. *Cardiovasc Res* 2021;117:508-519. doi: 10.1093/cvr/cvaa052.
- Tan H, Lin L, Huang L, Yu Y. Is atrial natriuretic peptide (ANP) and natriuretic peptide receptor-a (NPR-A) expression in human placenta and decidua normal?. *Med Sci Monit* 2019;25:2868-2878.
- Idzikowska K, Zielińska M. Midregional pro-atrial natriuretic peptide, an important member of the natriuretic peptide family: potential role in diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *J Int Med Res [Internet]* 2018;46:3017-3029. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30027789>
- Cannone V, Cabassi A, Volpi R, Burnett JC. Atrial natriuretic peptide: A molecular target of novel therapeutic approaches to cardio-metabolic disease. *Int J Mol Sci* 2019;20:3265. doi: 10.3390/ijms20133265.
- Tanase DM, Radu S, Al Shurbaji S, Baroi GL, Costea CF, Turliuc MD, Oatu A, Florida M. Natriuretic peptides in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: From molecular evidences to clinical implications. *Int J Mol Sci* 2019;20:1-23.
- Nakano SJ, Everitt MD. Neurohormonal axis and natriuretic peptides in heart failure [Internet]. *Heart failure in the child and young adult: from bench to bedside*. 1st ed. Elsevier Inc; 2018. 75-86. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802393-8.00006-5>
- Salas GL, Jozefkowitz M, Goldsmit GS, Disa G, Rodi A, Rodr S, Fariña D. Péptido natriurético tipo B: utilidad en el manejo de recién nacidos críticamente enfermos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115:483-489.
- González Sánchez JA, Sánchez E, Contreras M. Péptido natriurético (BNP). *Rev Soc Venez Med Interna* 2018;34:184-188.
- Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, Piñera P, Bayés-Genis A, Ordóñez-Llanos J, Ordóñez-Llanos JR. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. *Rev Clin Esp* 2016;216:313-322.
- Lorente DM, Hernández M, Arocena MJ, Ríos F, Fernández A, Silva E, Zerpa DP, Cabeza D, Soca G,

- Estigarribia J y col. Uso de NT-proBNP como predictor de evolución en el posoperatorio de cirugía cardíaca. *Rev Uruguaya Cardiol* 2019;34:240-247.
20. Vasquez N, Carter S, Grodin JL. Angiotensin receptor – neprilysin inhibitors and the natriuretic peptide axis. *Curr Heart Fail Rep* 2020;17:67-76. <https://doi.org/10.1007/s11897-020-00458-y>
  21. Escobar-Guerrero D, Suárez-Jaramillo A, Ullauri-Solórzano V, Padilla T. Sensibilidad del NT-proBNP comparado con la fracción de eyección del ecocardiograma en pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca izquierda sistólica. *Rev Ecuatoriana Cardiol [Internet]* 2016;2:1-10. Disponible en: <http://www.rec-online.org>
  22. Moyes AJ, Hobbs AJ. C-Type natriuretic peptide: a multifaceted paracrine regulator in the heart and vasculature. *Int J Mol Sci* 2019;20:2281. doi: 10.3390/ijms20092281.
  23. Špiranec K, Chen W, Werner F, Nikolaev VO, Naruke T, Werner FKA, Koch F, Negrin-Eder P, Diéguez-Hurtado R, Adams RH et al. Endothelial C-type natriuretic peptide acts on pericytes to regulate microcirculatory flow and blood pressure. *Circulation* 2018;138:494-508.
  24. Wilson MO, Barrell GK, Prickett TCR, Espiner EA. Molecular forms of C-type natriuretic peptide in cerebrospinal fluid and plasma reflect differential processing in brain and pituitary tissues. *Peptides* 2018;99:223-230.
  25. Navarro Solano J, Poveda Fernández J. Actualización en el uso de inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina II: onda expansiva en el beneficio sobre distintas entidades. *Rev Costarric Cardiol* 2018;20:22-36.
  26. Jerez Castro AM. Biomarcadores en la falla cardíaca. *Soc Cuba Cardiol* 2019;11:317-325.
  27. Lugnier C, Meyer A, Charloux A, Andrès E, Gény B, Talha S. The endocrine function of the heart: physiology and involvements of natriuretic peptides and cyclic nucleotide phosphodiesterases in heart failure. *J Clin Med* 2019;8:1-20.
  28. Rignault-Clerc S, Biemann C, Liaudet L, Waeber B, Feihl F, Rosenblatt-Velin N. Natriuretic Peptide Receptor B modulates the proliferation of the cardiac cells expressing the Stem Cell Antigen-1. *Sci Rep* 2017;7:1-14.
  29. Craigie E, Mullins JJ, Bailey MA. Glucocorticoids and mineralocorticoids. Chapter 1 in: *Cardiovascular Hormone Systems: From Molecular Mechanisms to Novel Therapeutics*. Editor(s): Prof. Dr. Michael Bader, 2009. Page 1-37. DOI:10.1002/9783527626236
  30. Rubattu S, Sciarretta S, Morriello A, Calvieri C, Battistoni A, Volpe M. NPR-C: A component of the natriuretic peptide family with implications in human diseases. *J Mol Med* 2010;88:889-897.
  31. Madiraju P, Hossain E, Anand-Srivastava MB. Natriuretic peptide receptor-C activation attenuates angiotensin II-induced enhanced oxidative stress and hyperproliferation of aortic vascular smooth muscle cells. *Mol Cell Biochem* 2018;448:77-89.
  32. Tsutamoto T, Sakai H, Yamamoto T, Nakagawa Y. Heart is the target organ of endogenous cardiac natriuretic peptides. *Int Heart J [Internet]* 2020;61:77-82. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/ihj/61/1/61\\_19-379/\\_pdf/-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/ihj/61/1/61_19-379/_pdf/-char/en)
  33. Matsuo A, Nagai-Okatani C, Nishigori M, Kangawa K, Minamino N. Natriuretic peptides in human heart: Novel insight into their molecular forms, functions, and diagnostic use. *Peptides [Internet]* 2019;3-17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.08.006>
  34. Ramos H. Infarto agudo de miocardio : cuando los péptidos vienen marchando. *Rev Fed Argentina Cardiol [Internet]* 2016;45:108-109. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/2/revista/16v45n3/editorial/01/ramos.pdf>
  35. Domondon M, Nikiforova AB, DeLeon-Pennell KY, Ilatovskaya DV. Regulation of mitochondria function by natriuretic peptides. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019;317:F1164-F1168.
  36. Vasile VC, Jaffe AS. Natriuretic peptides and analytical barriers. *Clin Chem* 2017;63:50-58.
  37. Forte M, Madonna M, Schiavon S, Valenti V, Versaci F, Biondi Zoccai G, Frati G, Sciarretta S. Cardiovascular pleiotropic effects of natriuretic peptides. *Int J Mol Sci [Internet]* 2019;20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6719167/>
  38. Lee HS, Cho KW, Kim HY, Ahn YM. Chamber-specific regulation of atrial natriuretic peptide secretion in cardiac hypertrophy: atrial wall dynamics in the ANP secretion. *Pflugers Arch Eur J Physiol [Internet]* 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02377-2>
  39. Sun JZ, Chen SJ, Majid-Hasan E, Oparil S, Chen YF. Dietary salt supplementation selectively downregulates NPR-C receptor expression in kidney independently of ANP. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:220-227.
  40. Sun JZ, Chen SJ, Li G, Chen YF. Hypoxia reduces atrial natriuretic peptide clearance receptor gene expression in ANP knockout mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:511-519.
  41. Feng JA, Perry G, Mori T, Hayashi T, Oparil S, Chen YF. Pressure-independent enhancement of cardiac

- hypertrophy in atrial natriuretic peptide-deficient mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003;30:343-349.
42. Santhekadur PK, Kumar DP, Seneshaw M, Mirshahi F, Sanyal AJ. The multifaceted role of natriuretic peptides in metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother* [Internet] 2017;92:826-835. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.136>
  43. Kinoshita H, Kuwahara K, Nishida M, Jian Z, Rong X, Kiyonaka S, Kuwabara Y, Kurose H, Inoue R, Mori Y, et al. Inhibition of TRPC6 channel activity contributes to the antihypertrophic effects of natriuretic peptides-guanylyl cyclase- $\alpha$  signaling in the heart. *Circ Res* 2010;106:1849-1860.
  44. He X, Li S, Liu B, Susperreguy S, Formoso K, Yao J, Kang J, Shi A, Birnbaumer L, Liao Y. Major contribution of the 3/6/7 class of TRPC channels to myocardial ischemia/reperfusion and cellular hypoxia/reoxygenation injuries. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:E4582-E4591.
  45. Kapoun AM, Liang F, O'Young G, Damm DL, Quon D, White RT, Munson K, Lam A, Schreiner GF, Protter A. B-Type natriuretic peptide exerts broad functional opposition to transforming growth factor- $\beta$  in primary human cardiac fibroblasts: fibrosis, myofibroblast conversion, proliferation, and inflammation. *Circ Res* 2004;94:453-461.
  46. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng* 2018;12:1-21.
  47. Cresci S, Pereira NL, Ahmad F, Byku M, De Las Fuentes L, Lanfear DE, Reilly CM, Owens AT, Wolf MJ. Heart failure in the era of precision medicine: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genomic Precis Med* 2019;12:458-485.
  48. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, Totzeck M. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2020;22:350-361.
  49. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides* [Internet] 2019;111:18-25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.012>
  50. Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic peptides and cardiometabolic health. *Circ J* 2015;79:1648-1655.
  51. Yat Wong PC, Guo J, Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides. *Adv Physiol Educ* 2017;41:179-185.
  52. Sciarretta S, Marchitti S, Bianchi F, Moyes A, Barbato E, Di Castro S, Stanzione M, Cotugno M, Castello L, Calvieri C et al. C2238 atrial natriuretic peptide molecular variant is associated with endothelial damage and dysfunction through natriuretic peptide receptor C signaling. *Circ Res* 2013;112:1355-1364.
  53. Scarpino S, Marchitti S, Stanzione R, Evangelista A, Di Castro S, Savoia C, Quarta G, Sciarretta S, Ruco L, Volpe M et al. Reactive oxygen species-mediated effects on vascular remodeling induced by human atrial natriuretic peptide T2238C molecular variant in endothelial cells in vitro. *J Hypertens* 2009;27:1804-1813.
  54. Rubattu S, Sciarretta S, Marchitti S, Bianchi F, Forte M, Volpe M. The T2238C human atrial natriuretic peptide molecular variant and the risk of cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci* 2018;19:1-10.
  55. Strisciuglio T, Barbato E, De Biase C, Di Gioia G, Cotugno M, Stanzione R, Trimarco B, Sciarretta S, Volpe M, Wijns W, et al. T2238C Atrial Natriuretic Peptide Gene Variant and the Response to Antiplatelet Therapy in Stable Ischemic Heart Disease Patients. *J Cardiovasc Transl Res* 2018;11:36-41.
  56. Weber NC, Blumenthal SB, Hartung T, Vollmar AM, Kiemer AK. ANP inhibits TNF- $\alpha$ -induced endothelial MCP-1 expression -- involvement of p38 MAPK and MKP-1. *J Leukoc Biol* 2003;74:932-941.
  57. Scotland RS, Cohen M, Foster P, Lovell M, Mathur A, Ahluwalia A, Hobbs A. C-type natriuretic peptide inhibits leukocyte recruitment and platelet-leukocyte interactions via suppression of P-selectin expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:14452-14457.
  58. Ikeda M, Kohno M, Yasunari K, Yokokawa K, Horio T, Ueda M, Morisaki M, Yoshikawa J. Natriuretic peptide family as a novel antimigration factor of vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:731-736.
  59. Burtenshaw D, Cahill PA. Natriuretic Peptides and the Regulation of Retinal Neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet] 2020;40:7-10. Available from: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313566>
  60. Sangaralingham SJ, McKie PM, Ichiki T, Scott CG, Heublein DM, Chen HH, Bailey KR, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Burnett JC. Circulating C-type natriuretic peptide and its relationship to cardiovascular disease in the general population. *Hypertension* 2015;65:1187-1194.
  61. De Arriba de la Fuente G, Pérez del Valle KM, Gaitán Tocora DG, Rodríguez Puyol D. Arterial hypertension and kidney. *Medicine* [Internet] 2019;12:47594764. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.06.001>

62. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: From molecular basis to treatment. *Clin Sci* 2016;130:57-77.
63. Theilig F, Wu Q. ANP-induced signaling cascade and its implications in renal pathophysiology. *Am J Physiol - Ren Physiol* 2015;308:F1047-F1055.
64. Ogawa T, de Bold AJ. The heart as an endocrine organ. *Endocr Connect* 2014;3:1-14.
65. Lima M, Carmelo Nuccio J, Villalobos M, Torres C, Balladares N. Sistema renina angiotensina y riesgo cardio-metabólico. *Rev Venez Endocrinol Metab* [Internet] 2010;8:3-10. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1690-31102010000100002](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102010000100002)
66. Nakagawa H, Oberwinkler H, Nikolaev VO, Gaßner B, Umbenhauer S, Wagner H, Saito Y, Baba HA, Frantz S, Kuhn M. Atrial natriuretic peptide locally counteracts the deleterious effects of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor activation. *Circ Hear Fail* 2014;7:814-821.
67. Matsukawa T, Miyamoto T. Angiotensin II-stimulated secretion of arginine vasopressin is inhibited by atrial natriuretic peptide in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300:624-629.
68. Cha SA, Park BM, Gao S, Kim SH. Stimulation of ANP by angiotensin-(1-9) via the angiotensin type 2 receptor. *Life Sci* [Internet] 2013;93:934-940. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2013.10.020>
69. Saito K, Uchino S, Fujii T, Saito S, Takinami M, Uezono S. Effect of low-dose atrial natriuretic peptide in critically ill patients with acute kidney injury: a retrospective, single-center study with propensity-score matching. *BMC Nephrol* [Internet] 2020;21:31. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12882-020-1701-7>
70. Brenner BM, Ballermann BJ, Gunning ME, Zeidel ML. Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide. *Physiol Rev* 1990;70:665-699.
71. Armaly Z, Assady S, Abassi Z. Corin: A new player in the regulation of salt-water balance and blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:713-722.
72. Zhou Y, Wu Q. Corin in natriuretic peptide processing and hypertension topical collection on mediators, mechanisms, and pathways in tissue injury. *Curr Hypertens Rep* 2014;16:415. <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0415-7>.
73. Tarjan E, Denton DA, Weisinger RS. Atrial natriuretic peptide inhibits water and sodium intake in rabbits. *Regul Pept* 1988;23:63-75.
74. Bell C. Regulation of metabolism. In: *Primer on the Autonomic Nervous System* 2012. p. 253-5.
75. Romero Aguilar L, Guerra Sánchez G, Pardo JP, Luqueño Bocardo OI. Cuerpos lipídicos: organelos metabólicamente activos. *Rev Educ Bioquímica* 2017;35:115-124.
76. Chabowski A, Górski J. Muscle lipid metabolism. *Muscle Exerc Physiol* 2018;271-284.
77. García Díaz JD, Mesa Latorre JM, Valbuena Parra AR, Corps Fernández D. Trastornos del metabolismo lipídico. *Medicine* [Internet] 2016;12:1059-1071. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.09.019>
78. Wang TJ. The natriuretic peptides and fat metabolism. *N Engl J Med* 2012;367:377-378.
79. Bartels ED, Nielsen JM, Bisgaard LS, Goetze JP, Nielsen LB. Decreased expression of natriuretic peptides associated with lipid accumulation in cardiac ventricle of obese mice. *Endocrinology* 2010;151:5218-5225.
80. Chiba A, Watanabe-Takano H, Miyazaki T, Mochizuki N. Cardiomyokines from the heart. *Cell Mol Life Sci* [Internet] 2018;75:1349-1362. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2723-6>
81. Sengenès C, Bouloumié A, Hauner H, Berlan M, Busse R, Lafontan M, Galitsky J. Involvement of a cGMP-dependent pathway in the natriuretic peptide-mediated hormone-sensitive lipase phosphorylation in human adipocytes. *J Biol Chem* 2003;278:48617-48626.
82. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J* 2000;14:1345-1351.
83. Birkenfeld AL, Boschmann M, Moro C, Adams F, Heusser K, Tank J, Diedrich A, Schroeder C, Franke G, Berlan M et al. B-Adrenergic and Atrial Natriuretic Peptide Interactions on Human Cardiovascular and Metabolic Regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:5069-5075.
84. Moro C, Pillard F, De Glisezinski I, Harant I, Riviere D, Stich V, Lafontan M, Crampes F, Berlan M. Training enhances ANP lipid-mobilizing action in adipose tissue of overweight men. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1126-1132.
85. Thomsen CF, Ried-Larsen M, Goetze JP, Andersen LB, Faber J, Grøntved A, Jeppesen J. Plasma proatrial natriuretic peptide associates with lipid oxidation during exercise and cardiorespiratory fitness in healthy young adults. *Peptides* 2019;122:170156. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170156.

86. Cedikova M, Kripnerová M, Dvorakova J, Pitule P, Grundmanova M, Babuska V, Mullerova D, Kuncova J. Mitochondria in White, Brown, and Beige Adipocytes. *Stem Cells Int* [Internet] 2016;2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6067349>
87. González N, Moreno-Villegas Z, González-Bris A, Egido J, Lorenzo. Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:1-11.
88. Morales González F, Jimenez Badilla J. Tejido adiposo como órgano endocrino: Modelo de morbilidad en el síndrome metabólico entre otros. *Rev Clín Esc Med UCR-HSJD* 2018;1-6.
89. Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A. The different shades of fat. *Nature* 2014;510:76-83.
90. Garcia Rosa ML, Chung Kang H, Lagoeiro Jorge AJ, Noel Ximenes T, Salim Sautter L, Bazon Devito S, Parovszky H, Durao M, Zanon K. Papel del tejido adiposo en la obesidad y en la insuficiencia cardíaca. *Insufic Card* [Internet] 2019;14:55-63. Disponible en: [http://www.insuficienciacardiaca.org/pdf/v14n2\\_19/v14n2a3.pdf](http://www.insuficienciacardiaca.org/pdf/v14n2_19/v14n2a3.pdf)
91. Muoio DM. Metabolism and Vascular Fatty Acid Transport. *N Engl J Med* 2010;363:291-293.
92. Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, Ailhaud G, Dessì-Fulgheri P, Zhang C, Takahashi N, Sarzani R, Collins S. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest* 2012;122:1022-1036.
93. Bordicchia M, Spannella F, Ferretti G, Bacchetti T, Vignini A, Di Pentima C, Mazzanti L, Sarsani R. PCSK9 is expressed in human visceral adipose tissue and regulated by insulin and cardiac natriuretic peptides. *Int J Mol Sci* 2019;20:1-15.
94. Shi F, Collins S. Second messenger signaling mechanisms of the brown adipocyte thermogenic program: An integrative perspective. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2017;31:1-9.
95. Jankovic A, Golic I, Markelic M, Stancic A, Otasevic V, Buzadzic B, Korac A, Korac B. Two key temporally distinguishable molecular and cellular components of white adipose tissue browning during cold acclimation. *J Physiol* 2015;593:3267-3280.
96. Miyashita K, Itoh H, Tsujimoto H, Tamura N, Fukunaga Y, Sone M, Yamahara A, Taura D, Inuzuka M, Sonoyama A et al. Natriuretic peptides/cGMP/cGMP-dependent protein kinase cascades promote muscle mitochondrial biogenesis and prevent obesity. *Diabetes* 2009;58:2880-2892.
97. Zois NE, Bartels ED, Hunter I, Kousholt BS, Olsen LH, Goetze JP. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease. *Nat Rev Cardiol* [Internet] 2014;11:403-412. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2014.64>
98. Engeli S, Birkenfeld AL, Badin PM, Bourlier V, Louche K, Viguerie N, Thalamas C, Montastier E, Larrouy D, Harant I et al. Natriuretic peptides enhance the oxidative capacity of human skeletal muscle. *J Clin Invest* 2012;122:4675-4679.
99. Moro C, Klimcakova E, Lomède K, Berlan M, Lafontan M, Stich V, Bouloumié A, Galitzky J, Arner P, Langin D. Atrial natriuretic peptide inhibits the production of adipokines and cytokines linked to inflammation and insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue. *Diabetologia* 2007;50:1038-1047.
100. Heinisch BB, Vila G, Resl M, Riedl M, Dieplinger B, Mueller T, Luger A, Pacini G, Clodi M. B-type natriuretic peptide (BNP) affects the initial response to intravenous glucose: A randomised placebo-controlled cross-over study in healthy men. *Diabetologia* 2012;55:1400-1405.
101. Vila G, Grimm G, Resl M, Heinisch B, Einwallner E, Esterbauer H, Dieplinger B, Mueller T, Luger A, Clodi M. B-type natriuretic peptide modulates ghrelin, hunger, and satiety in healthy men. *Diabetes* 2012;61:2592-2596.
102. Yasoda A, Ogawa Y, Suda M, Tamura N, Mori K, Sakuma Y, Chusho H, Shiota K, Tanaka K, Nakao K. Natriuretic Peptide Regulation of Endochondral Ossification. *J Biol Chem* 1998;273:11695-11700.
103. Wu K, Mei C, Chen Y, Guo L, Yu Y, Huang D. C-type natriuretic peptide regulates sperm capacitation by the cGMP/PKG signalling pathway via Ca<sup>2+</sup> influx and tyrosine phosphorylation. *Reprod Biomed Online* 2019;38:289-299.
104. Cannone V, Buglioni A, Sangaralingham SJ, Scott C, Bailey KR, Rodeheffer R, Reldfield M, Sarnazi R, Burnett J. Aldosterone, Hypertension, and Antihypertensive Therapy: Insights From a General Population. *Mayo Clin Proc* 2018;93:980-990.
105. Buglioni A, Cannone V, Cataliotti A, Jerson Sangaralingham S, Heublein DM, Scott CG, Bailey KR, Rodeheffer RJ, Dessì-Fulgheri P, Sarnazi R et al. Circulating aldosterone and natriuretic peptides in the general community relationship to cardiorenal and metabolic disease. *Hypertension* 2015;65:45-53.
106. Rubattu S, Forte M, Marchitti S, Volpe M. Molecular implications of natriuretic peptides in the protection from hypertension and target organ damage development. *Int J Mol Sci* 2019;20:798. doi: 10.3390/ijms20040798

107. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715-731.
108. Mogensen UM, Gong J, Jhund PS, Shen L, Køber L, Desai AS, Lefkowitz MP, Packer M, Rouleau JL, Solomon SD et al. Effect of sacubitril/valsartan on recurrent events in the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail* 2018;20:760-768.
109. Torrado J, Cain C, Mauro AG, Romeo F, Ockaili R, Chau VQ, Nestler JA, Devarakonda T, Ghosh S, Das A et al. Sacubitril/Valsartan averts adverse post-infarction ventricular remodeling and preserves systolic function in rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2342-2356.
110. Burnett JC. Atrial natriuretic peptide, heart failure and the heart as an endocrine organ. *Clin Chem* 2019;65:1602-1603.
111. Ibrahim NE, McCarthy CP, Shrestha S, Gaggin HK, Mukai R, Szymonifka J, Apple FS, Burnett JC, Pharm SI, Januzzi JL. Effect of Neprilysin Inhibition on Various Natriuretic Peptide Assays. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1273-1284.
112. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi VC et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]* 2017;5:333-340. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30087-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30087-6)

## CIRCUNFERENCIA DE CUELLO COMO HERRAMIENTA EN EL DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL DE ESCOLARES Y ADOLESCENTES: RELACIÓN CON EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y LA CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA

Nolis Camacho-Camargo<sup>1</sup>, Sofía Alvarado-Camacho<sup>2</sup>, Jorge Alvarado-Colmenares<sup>3</sup>, Rosanna Cicchetti<sup>1</sup>, Mariela Paoli<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. <sup>3</sup>Ambulatorio Urbano Tipo I Humboldt. <sup>4</sup>Unidad de Endocrinología, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(1): 27-39

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la utilidad de la circunferencia de cuello (CCu) en el diagnóstico nutricional de escolares y adolescentes, y su relación con el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura (CC).

**Métodos:** Estudio transversal. Incluyó 270 escolares y adolescentes, 137 varones y 133 hembras, entre 12 y 17 años de edad, el 50,74% de una institución privada y 49,26% de una pública. Se realizó evaluación antropométrica (IMC, CC y CCu). Se determinaron los valores percentilares para la CCu, según edad y sexo, y se realizó el diagnóstico nutricional.

**Resultados:** La CCu fue mayor en los varones y aumentó con la edad. Los valores de la CCu del percentil (pc) 10 oscilaron entre 27,09 y 32,00 cm, del pc 50 entre 29,50 y 34,20 cm y del pc 90 entre 32,37 y 37,00 cm. De acuerdo al IMC, el 76,3% tenía nutrición normal, el 17,8% bajo la norma y el 5,9% sobre la norma. La concordancia del diagnóstico nutricional por CCu y por IMC fue moderado (kappa: 0,423) y entre CCu y CC fue débil (Kappa: 0,202). La CCu detectó más casos sobre la norma (sobrepeso y obesidad) y menos casos bajo la norma. La CCu se correlacionó significativamente con el IMC ( $r=0,588$ ;  $p=0,0001$ ) y la CC ( $r=0,666$ ;  $p=0,0001$ ).

**Conclusión:** La CCu puede ser útil en la valoración del estado nutricional, sobre todo en estudios de campo, donde no se cuente con los equipos apropiados, y principalmente en la detección de niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad.

**Palabras Clave:** Diagnóstico nutricional; circunferencia de cuello (CCu); índice de masa corporal (IMC); circunferencia de cintura (CC); escolares; adolescentes.

## NECK CIRCUMFERENCE AS A TOOL IN THE NUTRITIONAL DIAGNOSIS OF SCHOOLSCHILDREN AND ADOLESCENTS: RELATIONSHIP WITH BODY MASS INDEX AND WAIST CIRCUMFERENCE

### ABSTRACT

**Objective:** To determine the usefulness of the neck circumference (NC) in the nutritional diagnosis of school children and adolescents, as well as its relationship with the body mass index (BMI) and the waist circumference

---

Artículo recibido en: Septiembre 2020. Aceptado para publicación en: Enero 2021  
Dirigir correspondencia a: Nolis Camacho-Camargo. Email: nolispediatra@hotmail.com.

(WC).

**Methods:** Cross-sectional study. It included 270 schoolchildren and adolescents, 137 males and 133 females, between 12 and 17 years of age, 50.74% from a private institution and 49.26% from a public one. Anthropometric evaluation (BMI, WC and NC) was carried out. The percentile values for NC were determined, according to age and sex, and the nutritional diagnosis was made.

**Results:** The NC was higher in males, and increased with age. The NC values for the 10th percentile (pc) ranged between 27.09 and 32.00 cm, for pc 50 between 29.50 and 34.20 cm, and for pc 90 between 32.37 and 37.00 cm. According to the BMI, 76.3% had normal nutrition, 17.8% under the norm, and 5.9% above the norm. The concordance of the nutritional diagnosis by NC and by BMI was moderate (kappa: 0.423) and between NC and CC was weak (kappa: 0.202). The NC detected more cases above the norm (overweight and obesity) and fewer cases below the norm, compared to BMI and WC. NC was significantly correlated with BMI ( $r=0.588$ ;  $p=0.0001$ ) and WC ( $r=0.666$ ;  $p=0.0001$ ).

**Conclusion:** NC can be useful in the assessment of nutritional status, especially in field studies, where the appropriate equipment is not available, and mainly in the detection of children and adolescents with overweight and obesity.

**Keywords:** Nutritional diagnosis, neck circumference; body mass index; waist circumference; schoolchildren; adolescents.

---

## INTRODUCCIÓN

La antropometría es una técnica no invasiva utilizada para la evaluación nutricional<sup>1,2</sup>. El estado nutricional inadecuado, ya sea por exceso o déficit, causa un gran impacto en la salud, tanto en la infancia como en la edad adulta; se ha comprobado que aquellos que presentan mala nutrición en etapas tempranas de la vida, tienen mayor riesgo de padecer obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, resistencia a la insulina, etc<sup>3,4</sup>. Lo común es que se realice la determinación del índice de masa corporal (IMC), para determinar si el estado nutricional de una persona se encuentra en la norma o fuera de ella<sup>5</sup>. Recientemente ha surgido el interés por investigar la circunferencia de cuello (CCu) y su relación con el IMC y la circunferencia de la cintura (CC), considerándose la CCu, un indicador antropométrico valioso para medir el tejido adiposo de la parte superior del cuerpo<sup>6,7</sup>. La CCu es una alternativa en la práctica clínica, es sencilla, no invasiva, no requiere un

equipo especial, a diferencia del IMC que amerita una balanza de peso y un estadiómetro, y tiene una técnica simple, a diferencia de la circunferencia de la cintura, donde se describe la falta de uniformidad en la técnica de medición y variaciones en determinadas condiciones de salud<sup>8,9</sup>. La CCu puede ahorrar tiempo, es de fácil aplicación, no amerita espacio específico, no sufre oscilaciones de medida a lo largo del día y puede ser realizada a cualquier hora<sup>10,11</sup>. Esto es especialmente útil en aquellas personas que están estigmatizadas por su peso corporal, tienen fobia de pesarse o de retirar la ropa para medir la circunferencia de cintura<sup>12</sup>.

Este método se implementó en una población turca, por Hatipoglu y col<sup>13</sup>, quienes estudiaron niños obesos o en sobrepeso y niños sanos entre 6 y 18 años de edad, encontrando una correlación positiva entre el IMC y la CCu. Katz y col<sup>14</sup>, evaluaron 936 niñas y 977 niños, en dos servicios de salud canadienses, para obtener percentiles; la CCu fue comparada en niños sanos (IMC < pc 85)

y niños obesos ( $IMC > pc\ 85$ ) y encontraron que por cada unidad adicional de IMC, el perímetro de cuello aumentaba 0,49 cm en niños y 0,43 cm en niñas.

Por otra parte, el Estudio IDEFICS<sup>15</sup>, realizado en Italia, Alemania, España, Estonia y Suecia, incluyó 15.673 niños de 3 a 10 años de edad, a quienes aplicaron un score de factores de riesgo de síndrome metabólico, y comprobaron que niños con perfil metabólico desfavorable se ubicaban en o por encima del percentil noventa ( $pc\ 90$ ) de la CCu, mostrando su capacidad para identificar niños con riesgo metabólico; señalaron además, puntos de corte de 26,2 cm para niños de 3 a 4 años de edad y 30,9 cm para los de 9 a 10 años de edad, para esta identificación. En Brasil, estudios poblacionales como los de Ferreti y col<sup>16</sup>, en 1.668 adolescentes y Coutinho y col<sup>17</sup>, en 2.794 adolescentes, muestran una correlación significativa entre la CCu, el IMC, la CC y el porcentaje de grasa corporal, siendo el último de los estudios mencionados, el primero en proporcionar percentiles de CCu, para niños en Brasil.

En México, Figueroa y col<sup>18</sup>, en 248 escolares de 6 a 12 años de edad, evidenciaron que la CCu en los que presentaban sobrepeso era significativamente mayor en comparación a los que tenían peso normal. En Venezuela, el Estudio Latinoamericano de Nutrición y Salud (ELANS)<sup>19</sup>, realizado en 1.132 sujetos de 15 a 65 años de edad, con una muestra estratificada por regiones (Capital, Oriental, Llanos, Central, Guayana, Andes y Occidental), señala que en la población de 15 a 19 años de edad, el valor promedio de CCu en varones fue de 35,5 cm (34,7-36,4 cm) y para las hembras, 32,1 cm (31,7-32,6 cm). Considerando lo anterior y siendo la CCu, un indicador nuevo, con poca literatura en niños y adolescentes, el propósito del estudio abarca dos vertientes: uno, determinar la utilidad de la CCu en la evaluación nutricional, en comparación con el IMC y la CC; y la segunda, determinar valores percentilares en población pediátrica sana y así, identificar los puntos de corte de riesgo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Sujetos

Estudio observacional, analítico, de corte transversal, en el que se incluyeron 270 escolares y adolescentes de ambos sexos, en edades entre 12 y 17 años, de dos instituciones educativas, una pública y otra privada, del Municipio Libertador de la ciudad de Mérida. En la institución pública, se estudiaron 133 y en la privada 137 sujetos. La población se obtuvo del registro de los escolares y adolescentes matriculados en la institución educativa, por nivel de estudio desde el primer año, hasta el quinto año. Criterios de inclusión: edad entre 12 y 17 años, aceptar voluntariamente a participar en el estudio y otorgar el consentimiento informado por escrito, por parte de los padres o representante legal. Criterios de exclusión: escolares y adolescentes con protuberancias en el cuello, traqueotomías, collarín cervical o traumatismo craneoencefálico menor a tres meses de evolución, con enfermedades crónicas como endocrinopatías, cardiopatías, nefropatías, afecciones inmunológicas e infecciosas o que reciban fármacos que pudieran alterar las variables a estudiar.

### Procedimiento

Se solicitó autorización de la Dirección de las Unidades Educativas seleccionadas, se envió a todos los representantes y/o responsables un folleto informativo y el consentimiento informado escrito, donde se explicaron los objetivos y la importancia del estudio. Se indagó a través de una breve anamnesis acerca de los datos demográficos y socioeconómicos usando el método Grafar<sup>20</sup>, el cual engloba: profesión del jefe de la familia, nivel de instrucción de la madre, fuente de ingreso y vivienda. Esta clasificación contempla cinco estratos sociales, numerados en orden creciente del I al V, con categorías y puntajes más altos a medida que se desciende en el estrato social. Se realizaron medidas antropométricas y evaluación clínica, las cuales fueron recogidas en una ficha diseñada de acuerdo a los objetivos propuestos en el estudio.

## Evaluación clínica y antropométrica

Las técnicas e instrumentos de medición empleados fueron los recomendados por el programa Biológico Internacional de las Naciones Unidas<sup>21</sup>. El peso se determinó en una balanza estándar, con el sujeto en posición firme, relajado, con los brazos a ambos lados del cuerpo y la vista al frente. La talla se midió con el estadiómetro de Harpenden, con el sujeto en posición firme, con la cabeza, la espalda, los glúteos y los gemelos pegados a la barra vertical del instrumento; la cabeza, colocada en plano de Frankfort, se puso en contacto con la barra móvil del equipo de medición y se aplicó una ligera tracción hacia arriba, colocando los dedos en mastoides y submaxilar; se hizo la lectura con el sujeto en inspiración. El IMC se calculó por el peso dividido entre la talla al cuadrado en metros; para definir el diagnóstico nutricional se utilizaron los patrones de referencia nacional de FUNDACREDESA<sup>22</sup>, y se consideró bajo la norma cuando el valor estaba por debajo del pc10, normal entre pc 10 y 90 y sobre la norma (sobrepeso y obesidad) cuando estaba mayor al pc 90. La CC se tomó en el punto medio de una línea que se trazó desde el borde inferior de la última costilla, hasta el borde superior de la cresta iliaca de cada lado, en espiración, pasando por la cicatriz umbilical, y se expresó en centímetros. Para su interpretación, se utilizaron los puntos de corte obtenidos en la distribución de la muestra de niños y adolescentes participantes en el estudio CREDEFAR, por grupos de edad y sexo<sup>23</sup>, y se consideró bajo la norma cuando el valor estaba por debajo del pc 10, normal entre pc 10 y 90 y sobre la norma cuando estaba mayor al pc 90. La CCu se midió por debajo del cartílago tiroideos, sobre la prominencia laríngea, con el sujeto sentado con la cabeza orientada en el plano horizontal de Frankfurt, el medidor frente al sujeto o ligeramente de lado. Se realizaron dos mediciones, aplicando una presión mínima y constante con una duración menor a cinco segundos, para evitar la compresión de los tejidos, y se tomó el valor

promedio de las mismas<sup>24,25</sup>.

## Análisis estadístico

Los datos se procesaron con el programa estadístico Statistical Package for The Social Sciences®, versión 20.0 (SPSS). Se realizó la distribución por percentiles (pc 10, pc 50, pc 90) de la CCu, de acuerdo con la edad y el sexo. Para establecer las diferencias entre las variables continuas, se aplicó la prueba t de Student. Para establecer asociación entre las variables categóricas se aplicó la prueba Chi-cuadrado. Con el índice kappa (k) se estableció la concordancia entre los diagnósticos nutricionales según IMC, CC y CCu, considerándose pobre si es menor a 0,20; débil de 0,21-0,40; moderada de 0,41-0,60; buena, si el valor obtenido es de 0,61-0,80; y muy buena, si va de 0,80 a 1,00. Se realizó correlación de Pearson de la CCu con el IMC y la CC. Los resultados se presentan en tablas y gráficos y se aceptó como significativa una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

De los 270 escolares y adolescentes estudiados, 50,74% (n= 137) pertenecían a la institución privada y el 49,26% (n= 133) a la pública, el 50,7% era de sexo masculino (n=137) y el 49,3% del femenino (n=133). La edad promedio fue de  $14,86 \pm 1,47$  años. No hubo diferencia estadística en la distribución por sexo, edad, peso, talla, IMC, circunferencia de cintura y circunferencia de cuello, según la institución educativa. En relación a la condición socioeconómica (Graffar), se observaron diferencias importantes, en la institución privada predominó la condición media alta y no hubo casos de pobreza extrema, mientras que en la institución pública predominó la condición media baja y obrera, y no hubo casos de clase alta ( $p < 0,005$ ; Tabla I).

En la Tabla II se presentan los valores percentilares de la CCu de acuerdo con el sexo y la edad. En prácticamente todas las edades, el indicador antropométrico de la CCu, fue mayor

**Tabla I.** Distribución de los escolares y adolescentes por variables demográficas y antropométricas, según tipo de institución educativa

<b>VARIABLES</b>	<b>Institución Privada n=137 (50,74)</b>	<b>Institución Pública n=133 (49,46)</b>	<b>Total n=270</b>
<b>Edad (años)</b>	14,85 ± 1,42	14,89 ± 1,54	14,87 ± 1,47
<b>Género</b>			
<b>Masculino</b>	62 (45,3)	75 (56,4)	137 (50,7)
<b>Femenino</b>	75 (54,7)	58 (43,6)	133 (49,3)
<b>Grupos de Edad</b>			
<b>12-13 años</b>	36 (26,3)	50 (37,6)	86 (31,9)
<b>14-15 años</b>	67 (48,9)	40 (30,1)	107 (39,6)
<b>16-17 años</b>	34 (24,8)	43 (32,3)	77 (28,5)
<b>CSE-Graffar *</b>			
<b>Alta</b>	31 (22,6)	0 (0,0)	31 (11,5)
<b>Media alta</b>	59 (43,1)	17 (12,9)	76 (28,3)
<b>Media baja</b>	27 (19,7)	45 (34,1)	72 (26,8)
<b>Obrera</b>	20 (14,6)	65 (49,2)	85 (31,6)
<b>Pobreza extrema</b>	0 (0,0)	5 (3,8)	5 (1,9)
<b>Talla (cm)</b>	1,62 ± 0,10	1,62 ± 0,09	1,62 ± 0,10
<b>Peso (kg)</b>	51,85 ± 11,23	51,46 ± 11,59	51,66 ± 11,39
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	19,64 ± 2,80	19,38 ± 3,16	19,52 ± 2,98
<b>Circ. cintura (cm)</b>	68,33 ± 6,97	69,40 ± 8,01	68,86 ± 7,51
<b>Circ. cuello (cm)</b>	30,98 ± 2,64	31,03 ± 2,59	31,01 ± 2,62

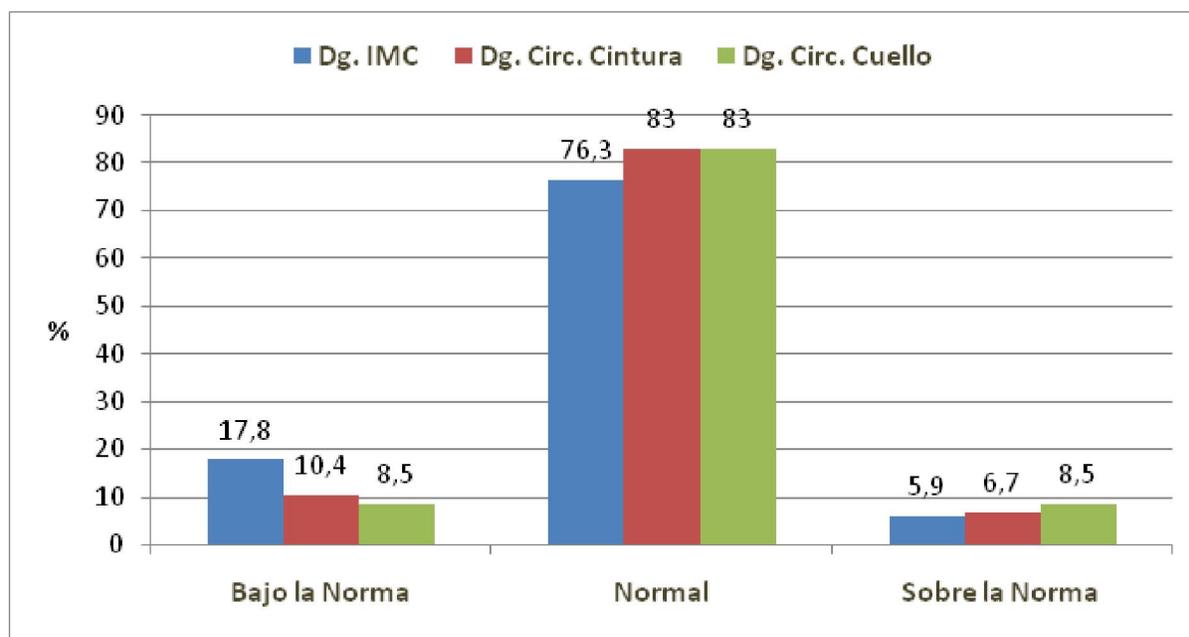
Datos en X±DE y n(%). CSE: Clasificación socioeconómica. \* p<0,005

en los varones que en las hembras, presentando un aumento progresivo y significativo con el incremento de la edad, en ambos sexos, sobre todo en el grupo de 16 a 17 años. Los valores de la CCu del pc 10, oscilaron entre 27,09 y 32,00 cm; para el pc 50, se ubicó entre 29,05 y 34,20 cm; y para el pc 90, entre 31y 37,00 cm. Estos valores sirvieron de base para realizar el diagnóstico nutricional según CCu; se catalogó como bajo la norma cuando el valor estaba por debajo del pc10, normal entre pc 10 y 90 y sobre la norma cuando estaba mayor al pc 90.

En la Figura 1 se señala el diagnóstico nutricional según el IMC, la CC y la CCu. De acuerdo al IMC, el 76,3% tenía nutrición normal, el 17,8% bajo la norma y el 5,9% sobre la norma. El estado nutricional según la CC y la CCu con respecto al IMC, coinciden en una mayoría con nutrición normal (83% para ambos), tienden a subestimar los casos bajo la norma (10,4% y 8,5%, respectivamente), y a sobreestimar aquellos sobre la norma (6,7% y 8,5%; respectivamente). La concordancia diagnóstica se estableció mediante el índice kappa; el diagnóstico según CCu e IMC

**Tabla II.** Distribución en percentiles de la Circunferencia de Cuello (CCu) en cm por edad y sexo

Edad (años)	n	Percentiles		
		10	50	90
<b>Masculino</b>				
12-13	48	27,09	29,50	32,37
14-15	50	29,71	33,00	35,49
16-17	39	32,00	34,20	37,00
<b>Femenino</b>				
12-13	38	27,18	29,05	31,00
14-15	57	28,00	30,00	32,04
16-17	38	28,24	30,50	32,96



**Figura 1.** Diagnóstico nutricional según IMC, circunferencia de cintura y circunferencia de cuello. Porcentajes.  $p=0,0001$ ; Índice kappa: IMC-Circ.Cuello: 0,423; Circ.Cintura-Circ.Cuello: 0,202.

mostró una concordancia de 0,423; (concordancia moderada); y la concordancia entre CCu y CC fue de 0,202 (concordancia débil).

En la Figura 2 se muestran las correlaciones significativas y positivas de la CCu con el IMC ( $r=0,588$ ;  $p=0,0001$ ) y con la CC ( $r=0,666$ ;  $p=0,0001$ ), incluyendo todos los pacientes; ambas correlaciones son moderadas. Al realizar estas

correlaciones según el diagnóstico nutricional, se observa una mejor correlación en el grupo sobre la norma, siendo la correlación CCu con IMC de  $r=0,655$ ;  $p=0,006$  y con CC de  $r=0,741$ ;  $p=0,001$ , mientras que en el grupo en la norma ( $r=0,437$ ;  $p=0,0001$  con IMC y  $r=0,549$ ;  $p=0,0001$  con CC) y bajo la norma ( $r=0,338$ ;  $p=0,01$  con IMC y  $r=0,658$ ;  $p=0,0001$  con CC), estas correlaciones son levemente menores (Figura 3).

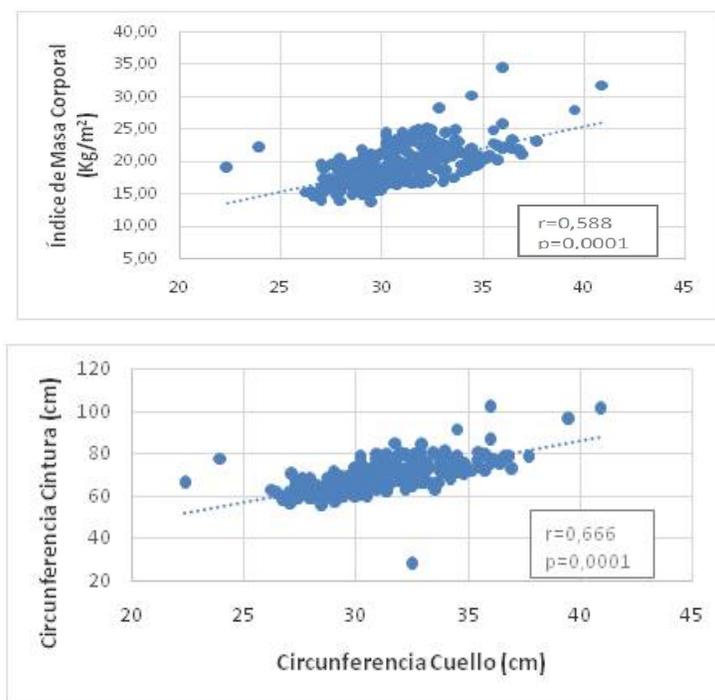


Figura 2. Correlaciones de la Circunferencia de Cuello con el Índice de Masa Corporal (IMC) y la Circunferencia de Cintura (CC)

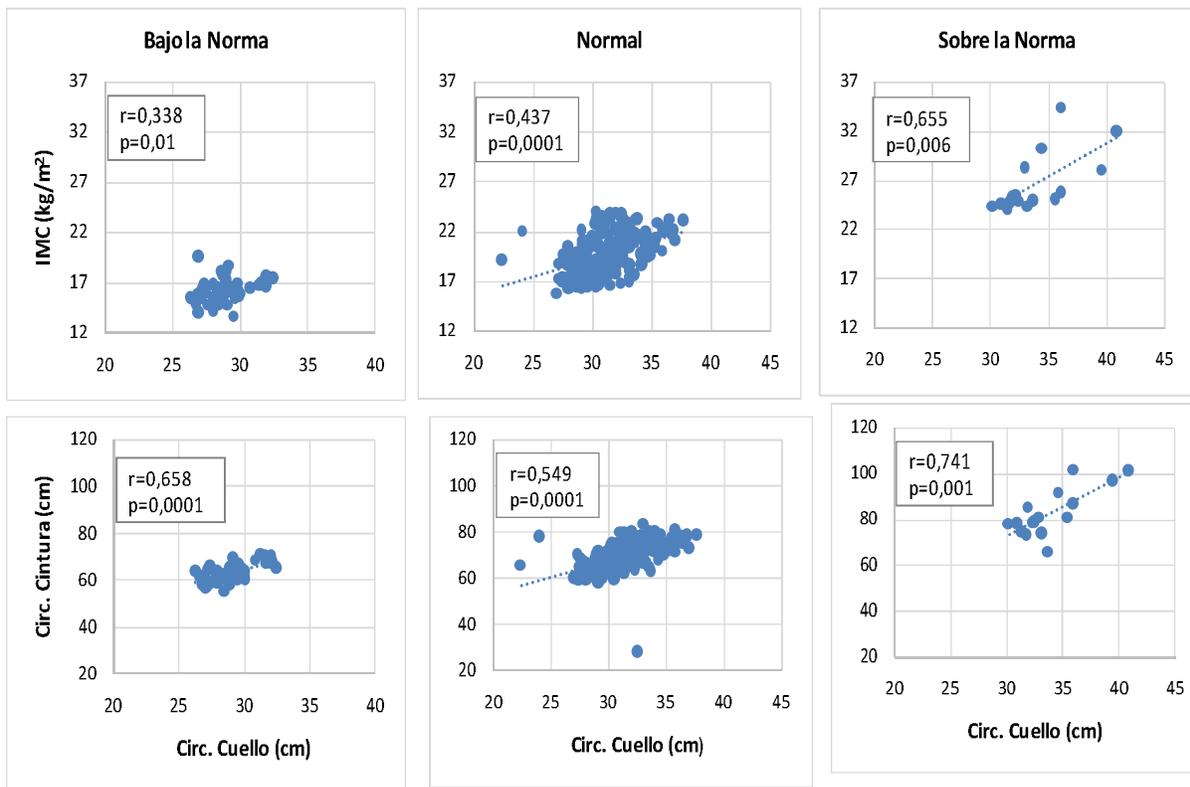


Figura 3. Correlaciones de la Circunferencia de Cuello con el Índice de Masa Corporal (IMC) y la Circunferencia de Cuello según el Diagnóstico Nutricional (Bajo la Norma, Normal y Sobre la Norma).

En la tabla III se muestra el diagnóstico nutricional según las tres medidas antropométricas en los escolares y adolescentes de acuerdo al sexo, encontrándose una distribución muy similar al grupo total. Según el IMC, la mayoría se encuentran en nutrición normal (75,9% en el masculino y 76,7% en el femenino), bajo la norma, el 19,7% en el sexo masculino y el 15,8% en el femenino, y sobre la norma, el 4,4% en el masculino y el 7,5% en el femenino, sin diferencias significativas según sexo. En el diagnóstico según CCu, se mantiene la tendencia a subestimar los casos bajo la norma (8,8% en el masculino y 8,3% en el femenino) y a sobreestimar los casos sobre la norma (7,3% en el masculino y 9,8% en el femenino). Los índices kappa también son similares al grupo total, aunque se observa mayor concordancia entre del diagnóstico por IMC y CCu en el sexo femenino (0,507, concordancia moderada en el femenino y 0,339, concordancia débil en el masculino).

En la tabla IV se presenta el diagnóstico nutricional según las tres medidas antropométricas en los diferentes grupos de edad. Se observa también una distribución muy similar al grupo total, la mayoría se encuentran en nutrición normal y sin diferencias significativas según los grupos de edad. En el diagnóstico usando la CCu, se mantiene la tendencia a subestimar los casos bajo la norma, ya que en el grupo de 12-13 años fue 23,3% con IMC vs 8,1% con CCu, en el de 14-15 años fue de 15,9% con IMC vs 8,4% con CCu y en el grupo de 16-17 años fue de 14,3% con IMC vs 9,1% con CCu. Al igual que con todos los sujetos, también se observó la tendencia a sobreestimar los casos sobre la norma en los grupos de 12-13 años (4,7% con IMC y 8,1% con CCu) y de 14-15 años (3,7% con IMC y 8,4% con CCu), pero no en el grupo de mayor edad, donde hubo un 10,4% con el IMC, mientras que se encontró una frecuencia menor, de 7,8% con la CCu. Los índices kappa fueron similares al grupo total, entre débil y moderado.

**Tabla III.** Diagnóstico nutricional por IMC, circunferencia de cintura y circunferencia de cuello, según sexo

<b>Diagnóstico nutricional</b>	<b>Masculino n=137</b>	<b>Femenino n=133</b>
<b>IMC</b>		
<b>Bajo la norma</b>	27 (19,7)	21 (15,8)
<b>Normal</b>	104 (75,9)	102 (76,7)
<b>Sobre la norma</b>	6 (4,4)	10 (7,5)
<b>CIRCUNFERENCIA DE CINTURA</b>		18 (13,5)
<b>Bajo la norma</b>	10 (7,3)	107 (80,5)
<b>Normal</b>	117 (85,4)	107 (80,5)
<b>Sobre la norma</b>	10 (7,3)	8 (6,0)
<b>CIRCUNFERENCIA DE CUELLO</b>		
<b>Bajo la norma</b>	12 (8,8)	11 (8,3)
<b>Normal</b>	115 (83,9)	109 (82,0)
<b>Sobre la norma</b>	10 (7,3)	13 (9,8)

Datos en n (%).

Índice kappa masculino: IMC-Circ.Cuello: 0,339; Circ.Cuello-Circ.Cintura: 0,247.

Índice kappa femenino: IMC-Circ.Cuello: 0,507; Circ.Cintura-Circ.Cuello: 0,164.

**Tabla IV.** Diagnóstico nutricional por IMC, circunferencia de cintura y circunferencia de cuello según grupos de edad

<b>Diagnóstico nutricional</b>	<b>12-13 años</b> <b>n=86</b> <b>(31,85%)</b>	<b>14-15 años</b> <b>n=107</b> <b>(39,63%)</b>	<b>16-17 años</b> <b>n=77</b> <b>(28,52%)</b>
<b>IMC</b>			
<b>Bajo la norma</b>	20 (23,3)	17 (15,9)	11 (14,3)
<b>Normal</b>	62 (72,1)	86 (80,4)	58 (75,3)
<b>Sobre la norma</b>	4 (4,7)	4 (3,7)	8 (10,4)
<b>CIRCUNFERENCIA DE CINTURA</b>			
<b>Bajo la norma</b>	13 (15,1)	9 (8,4)	6 (7,8)
<b>Normal</b>	70 (81,4)	90 (84,1)	64 (83,1)
<b>Sobre la norma</b>	3 (3,5)	8 (7,5)	7 (9,1)
<b>CIRCUNFERENCIA DE CUELLO</b>			
<b>Bajo la norma</b>	7 (8,1)	9 (8,4)	7 (9,1)
<b>Normal</b>	72 (83,7)	88 (82,2)	64 (83,1)
<b>Sobre la norma</b>	7 (8,1)	10 (9,3)	6 (7,8)

Datos en n (%).

Índice kappa 12-13 años: IMC-Circ.Cuello: 0,440; Circ Cuello-Circ.Cintura: 0,157.

Índice kappa 14-15 años: IMC-Circ.Cuello: 0,420; Circ Cuello-Circ.Cintura: 0,174.

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio trata de averiguar si la CCu es un parámetro válido para realizar la evaluación nutricional a escolares y adolescentes sanos, utilizando el IMC como principal punto de referencia, similar a los trabajos realizados por Mazicioglu y col. en Turquía<sup>26</sup> y Katz y col. en Canadá<sup>14</sup>; es un enfoque diferente del utilizado en otros estudios previos, que consideran la medición de la CCu, fundamentalmente en niños con sobrepeso y obesidad<sup>27-29</sup>, que no son una población de referencia ideal.

El estado nutricional por IMC en nuestro estudio mostró que el 17,7% estaba bajo la norma, el 76,4% estaba normal y el 5,9% sobre la norma; comparado con el estudio de más de 6.000 niños de comunidades pobres, valoradas por la Fundación Bengoa, entre los años 2008-2012<sup>30</sup>, se observa una frecuencia similar de déficit de peso, entre 15 y 20%, mientras que difiere en aquellos sobre la

norma, que fue mayor en el estudio de Bengoa, entre 16 y 20%, en comparación con la frecuencia nuestra de 5,9%. En ciudades como Maracaibo y Caracas, en el año 2012, las prevalencias de sobrepeso variaron entre 19 y 21%, cifras que deben actualizarse a la realidad actual<sup>31</sup>.

En el contexto regional, en la ciudad de Mérida, Venezuela, Ramírez y col<sup>32</sup>, en 349 escolares con edades entre 6 y 13 años, revelaron que el 35% del total presentó alteraciones del IMC para su edad, con un 25%, ubicado sobre la norma y un 10% bajo la norma, difiriendo con los hallazgos del presente estudio. Rincón y col<sup>4</sup> entre los años 2010 y 2011 estudiaron 922 niños y adolescentes entre 9 y 18 años de edad, procedentes de diferentes instituciones educativas de la ciudad de Mérida, el 72,8%, tenía IMC normal, un tanto similar al promedio arrojado en este grupo con un 76,4%, mientras que difieren de forma importante en los sujetos bajo la norma, con un 9,8%, menor frecuencia a la hallada en presente

estudio de 17,7% y mayor frecuencia sobre la norma, de 17,4% en comparación con 5,9% de nuestra investigación. Estos resultados señalan que la población ha sido afectada y el sobrepeso de años anteriores, se ha sustituido por una mayor frecuencia de déficit nutricional y menor de sobrepeso y obesidad.

No se encontraron en Venezuela datos de referencia sobre mediciones percentilares de CCu en población pediátrica, los cuales pueden ser determinados por factores genéticos (maduración sexual y raza) y ambientales, que pueden limitar su uso. Por otro lado, la circunferencia del cuello se modifica con el sexo, la edad y la etapa de desarrollo en que se encuentre el individuo, esto obliga a establecer los valores de referencia por edad y sexo, determinar los patrones de normalidad y su probable utilidad en la valoración nutricional. Al respecto, en la medición de CCu en la presente investigación, se evidencia un aumento progresivo y significativo con el incremento de la edad, para ambos sexos, similar al estudio de Castro-Piñero y col<sup>33</sup>, así como valores más altos en los varones que en las hembras, resultados similares a los reportados en otros estudios<sup>8,13,17</sup>. También existe una variabilidad de la CCu determinada por la maduración sexual, incrementándose entre los 11-14 años de edad en las hembras y en los 15-17 años de edad, en los varones. Nuestros resultados, en las edades de 12 a 17 años, son coincidentes con la investigación de Katz y col, en Canadá<sup>14</sup>, en 1.713 sujetos de peso normal, entre 6 y 17 años de edad, para los percentiles 10, 50 y 90, tanto para varones, como para hembras.

Por otro lado, Castro-Piñero y col<sup>33</sup>, en 2.198 estudiantes, reclutados de escuelas de Cádiz y Madrid en España, con edades de 6 a 18 años, tomando el grupo de 12 a 17 años de edad, reportan valores de punto de corte para realizar diagnóstico nutricional de sobrepeso/obesidad, que van de 29,9 a 32,2 cm, en el grupo femenino y 31,8 a 36,1 cm, en los masculinos, sin hacer referencia a valores por percentiles. También, Ferretti y col<sup>16</sup> en 1.774 adolescentes de escuelas públicas de Sao Paulo, señalan puntos de corte de CCu, para 10 a 17 años de edad, según niveles óptimos de sensibilidad

y especificidad, de sobrepeso  $\geq 31,25$  cm para hembras y  $\geq 34,25$  cm para varones, mientras que para obesidad,  $\geq 32,65$  cm para hembras y  $\geq 37,95$  cm para varones. Y como tercer estudio de interés, se tienen los valores reportados por Iñarritu en México<sup>34</sup>, quien establece los siguientes puntos de corte de perímetro de cuello por grupo de edad y sexo para detectar sobrepeso y obesidad; en las hembras, de los 11 a los 12 años de edad, fue de 19,5 cm; a los 13 años de edad, 30,5 cm, y de los 14 a los 15 años de edad, 31,0 cm; mientras que en los varones, de 11 a 15 años de edad, el punto de corte propuesto fue de 30,5 centímetros; a los 13 años de edad, 32,0 cm, y de los 14 a 15 años de edad, 33,5 cm. En nuestro estudio fueron en el género femenino, superiores a 31,00 cm de 12-13 años de edad, 32,04 cm entre 14-15 años de edad y 32,96 cm entre 16-17 años de edad; mientras que para los masculinos, fueron 32,37 cm de 12-13 años de edad, 35,49 cm entre 14-15 años de edad y 37,00 cm entre 16-17 años de edad (estos valores se corresponden al pc 90); los valores en las hembras son más equivalentes, que con respecto a los varones. Esto demuestra que al comparar la CCu de los escolares y adolescentes venezolanos con los resultados de estos estudios, difieren levemente, probablemente debido, por una parte, a la influencia de la etnia y a las diferencias de la composición corporal, y por la otra, a los factores socioeconómicos que influyen en el crecimiento y desarrollo del individuo. Por lo planteado, es importante establecer puntos de corte propios, para cada región.

En relación al diagnóstico nutricional obtenido a través del IMC, la CC y la CCu, las investigaciones previas muestran los siguientes resultados: Nafiu y col<sup>35</sup>, al estudiar 1.102 sujetos de ambos sexos, entre 6 a 18 años de edad, subsidiarios de cirugías no cardíacas programadas, encontraron una correlación alta y significativa de la CCu, tanto con el IMC, como con la CC, tanto en niños como en niñas, siendo más fuertes a medida que aumentaba la edad. Asimismo, Atwa y col<sup>36</sup>, en 2.762 escolares de 12 a 15 años de edad, demostraron igualmente la existencia de una correlación alta de la CCu con el IMC. Estos autores concluyen, que la CCu es un buen indicador para diagnóstico

nutricional. Igualmente, Fuentes y col<sup>8</sup>, en 947 estudiantes chilenos, entre 6 a 18 años de edad, señalan el hallazgo de una correlación buena y significativa entre la CCu y la CC, en niños ( $r=0,80$ ) y una correlación regular, en niñas ( $r=0,71$ ); también hacen mención a la existencia de una correlación directa y significativa entre el IMC y la CCu ( $p<0,001$ ); los autores preconizan el uso de la CCu como método de cribado de mal nutrición por exceso.

En la presente investigación, las correlaciones de la CCu, con el IMC y la CC, no fueron tan altas como en los estudios anteriores, fueron regulares y significativas ( $r=0,588$ ;  $p=0,0001$  y  $r=0,666$ ;  $p=0,0001$ ; respectivamente); se reporta el hallazgo de una mejor correlación en el grupo sobre la norma. Al respecto, varios estudios muestran correlaciones significativas, entre regulares y buenas, de la CCu con el IMC y con la CC. Así, Ruge<sup>37</sup>, realizó un estudio correlacional de la CCu e IMC en niños, en población colombiana, observando la existencia de una correlación buena, directamente proporcional y significativa, en la que a cada incremento en 0,845 de la variable IMC corresponde un incremento proporcional, en la variable CCu. Taheri y col<sup>38</sup> estudiaron la CCu como un marcador útil para el tamizaje del sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes, en Irán, encontrando coeficientes de correlación significativos, entre buenos y regulares, de la CCu con el IMC y con la CC, para todos los grupos de edades y sexo. Lou y col<sup>39</sup> valoraron la CCu como un indicador preciso y simple de la evaluación del sobrepeso y la obesidad en niños Han, de China, encontrando correlaciones de la CCu, buenas y regulares, según género masculino y femenino, para el IMC ( $r=0,800$ ;  $p<0,001$ ;  $r=0,736$ ;  $p<0,001$ ; respectivamente) y para la CC ( $r=0,809$ ;  $p<0,001$ ;  $r=0,739$ ;  $p<0,001$ ; respectivamente). Coutinho y col<sup>17</sup>, investigaron la medición de la CCu y su correlación con la composición corporal, en una muestra de estudiantes de São Paulo, Brasil, con el hallazgo de correlaciones significativas tipo regular y buena, de la CCu con el IMC ( $r=0,75$ ;  $p<0,001$ ) y con la CC ( $r=0,81$ ;  $p<0,001$ ); respectivamente; la significancia de las correlaciones se mantuvo cuando se estratificó

la muestra por sexo. Kim y col<sup>40</sup>, realizaron un estudio clínico sobre la precisión de la CCu para clasificar niños norteamericanos con sobrepeso y obesidad, encontrando correlaciones regulares y significativas de la CCu con el IMC, por sexo,  $r=0,78$ ;  $p<0,001$  para los masculinos y  $r=0,72$ ;  $p<0,001$  para las femeninas. La variabilidad entre la correlación de la CCu, tanto con el IMC, como con la CC, en niños y adolescentes, puede deberse, por una parte, a la existencia de diferencias entre los grupos étnicos estudiados, y por la otra, la presencia de una falta de estandarización de los métodos utilizados para realizar la medición de la CCu.

En nuestro estudio, la concordancia en el diagnóstico nutricional usando CCu en comparación con el diagnóstico según el IMC fue mejor que con el diagnóstico según CC, y se observó una mayor capacidad para detectar casos sobre la norma. Los resultados coinciden con la literatura reportada en relación a la utilidad de la CCu, sobre todo, en el diagnóstico nutricional sobre la norma (sobrepeso y obesidad), mientras que hay subestimación de los casos bajo la norma.

Entre las limitaciones del estudio se encuentran, en primer lugar, un tamaño de la muestra no totalmente representativo para determinar con exactitud los puntos de corte de la CCu, y en segundo lugar, que esta muestra estuvo conformada sólo por escolares y adolescentes pertenecientes a un sector de la población, por lo que los resultados no pueden ser inferidos a toda la población, solo a la ciudad Mérida. Así, se requiere realizar estudios poblacionales, con la finalidad de validar los hallazgos encontrados, y así, reafirmar la utilidad de la CCu en el diagnóstico de malnutrición por exceso.

Se concluye que la CCu puede resultar un complemento útil al IMC o a la CC, en la valoración del estado nutricional, sobre todo en estudios de campo, donde no se cuente con los equipos apropiados, y principalmente en la detección de niños y adolescentes con malnutrición por exceso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nariño R, Alonso A, Hernández A. Antropometría. Análisis comparativo de las tecnologías para la captación de las dimensiones antropométricas. *Revista EIA* 2016;13:47-59.
- Mata C. Antropometría Nutricional en Venezuela: Desde sus inicios hasta la actualidad. *Rev Dig Postgrado* 2017;6:8-9.
- Van Vliet M, Heymans MW, Von Rosenstiel IA, Brandjes DP, Beijnen JH, Diamant M. Cardiometabolic risk variables in over weight and obese children: A worldwide comparison. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:106.doi: 10.1186/1475-2840-10-106.
- Rincón Y, Paoli M, Zerpa Y, Briceño Y, Gómez R, amacho N, Martínez J, Valeri L, por el Grupo de Estudio CREDEFAR. Sobrepeso-obesidad y factores de riesgo cardiometabólico en niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela. *Invest Clin* 2015;56:389-405.
- Suarez-Carmona W, Sánchez-Oliver A. Índice de masa corporal: ventajas y desventajas de su uso en la obesidad. Relación con la fuerza y la actividad física. *Nutr Clin Med* 2018;XII:128-139.
- Hingorjo MR, Qureshi MA, Mehdi A. Neck circumference as a useful marker of obesity: a comparison with body mass index and waist circumference. *J Pak Med Assoc* 2012;62:36-40.
- Atwa HA, Fiala LE, Handoka N. Neck circumference as an additional tool for detecting children with high body mass index. *J Am Sci* 2012;8:442-446.
- Fuentes J, Hidalgo A, Duran S, Silva P. Circunferencia de cuello como cribado de mal nutrición por exceso, en escolares y adolescentes chilenos. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2018;24:130-134.
- Wang J, Thornton JC, Bari S, Williamson B, Gallagher D, Heymsfield SB, Horlick M, Kotler D, Laferrère B, Mayer L, et al. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr* 2003;77:379-384.
- Aswathappa J, Garg S, Kutty K, Shankar V. Neck circumference as an anthropometric measure of obesity in diabetics. *N Am J Med Sci* 2013;5:28-31.
- Rodrigues D, Moura de Araujo M, Freire de Freitas RW, De Sousa CR, Zanetti ML, Coelho MM. La circunferencia de cuello como posible indicador del síndrome metabólico en universitarios. *Rev Lat-Am Enfermagem* 2014;22:973-979.
- Arias-Téllez M, Martínez-Téllez B, Soto-Sánchez J, Sánchez-Delgado G. Validez del perímetro del cuello como marcador de adiposidad en niños, adolescentes y adultos: una revisión sistemática. *Nutr Hosp* 2018;35:707-721.
- Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Kendirci M. Neck circumference: an additional tool of screening overweight and obesity in childhood. *Eur J Pediatr* 2010;169:733-739.
- Katz S, Vaccani J, Clarke J, Hoey L, Colley R, Barrowman N. Creation of a reference dataset of neck sizes in children: standardizing a potential new tool for prediction of obesity-associated diseases? *BMC Pediatr* 2014;14:159.doi: 10.1186/1471-2431-14-159.
- Formisano A, Bammann K, Fraterman A, Hadjigeorgiou C, Herrmann D, Iacoviello L, Marild S, Moreno LA, Nagy P, Van Den BusscheK, et al. Efficacy of neck circumference to identify metabolic syndrome in 3-10 year old European children: Results from IDEFICS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26:510-516.
- Ferretti R, Cintra I, Zanetti M, De Moraes G, Fisberg M. Elevated neck circumference and associated factors in adolescents. *BMC Public Health* 2015;15:208.doi: 10.1186/s12889-015-1517-8.
- Coutinho CA, Longui CA, Monte O, Conde W, Kochi C. Measurement of neck circumference and its correlation with body composition in a sample of students in São Paulo, Brazil. *Horm Res Pediatr* 2014;82:179-186.
- Figuroa-Sosa ECh, García-Rojas E, Oropeza-Priego S, Castillo-Gamboa RC, Chan-Rojas AG, Arévalo-Campos JF, Puleo-Puleo D, Alcaraz-Garrido JD, Aguilar-Mariscal H. La circunferencia del cuello y su relación con el sobrepeso en infantes. *Rev Sanid Milit Mex* 2017;71:248-257.
- Méndez-Pérez B, Martín-Rojo J, Castro V, Herrera-Cuenca M, Landaeta-Jiménez M, Ramírez G, Vásquez M, Hernández-Rivas P, Meza C, y el grupo del estudio ELANS. Estudio Venezolano de Nutrición y Salud: Perfil antropométrico y patrón de actividad física. Grupo del Estudio Latinoamericano de Nutrición y Salud. *An Venez Nutr* 2017;30:53-67.
- Méndez Castellano H, Méndez MC. Sociedad y Estratificación. Método Graffar-Méndez Castellano. Caracas: FundacredeSA; 1994.
- Weiner JS, Lourie JA. Human biology: a guide to field methods. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1969. IBP Handbook No. 9.
- Mendez-Castellano y colaboradores. Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República

- de Venezuela. FUNDACREDESA, Ministerio de la Secretaría de la Presidencia, Caracas, Venezuela, 1996.
23. Mederico M, Paoli M, Zerpa Y, Briceño Y, Gómez R, Martínez J, Camacho N, Cichetti R, Molina Z, Mora Y, y col. Valores de referencia de la circunferencia de la cintura e índice de la cintura/cadera en escolares y adolescentes de Mérida, Venezuela: comparación con referencias internacionales. *Endocrinol Nutr* 2013;60;235-242.
  24. Montesinos-Correa H. Crecimiento y antropometría: aplicación clínica. *Acta Pediatr Mex* 2014;35:159-165.
  25. OMS. Patrones de crecimiento infantil. [SEDE WEB] México [citado el 23 de mayo del 2015] Disponible: [http://www.who.int/childgrowth/standards/imc\\_para\\_edad/es/](http://www.who.int/childgrowth/standards/imc_para_edad/es/).
  26. Mazicioglu M, Kurtoglu S, Ozturk A, Hatipoglu N, CicekB, Ustunbas H. Percentiles and mean values for neck circumference in Turkish children aged 6–18 years. *Acta Paediatr* 2010;99:1847-1853.
  27. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioglu M, Kondolot M. Neck circumference as a novel parameter to determine metabolic risk factors in obese children. *Eur J Clin Invest* 2012;42:623-630.
  28. Androustos O, Grammatikaki E, Moschonis G, Roma-Giannikou E, Chrousos GP, Manios Y, Kanaka-Gantenbein C. Neck circumference: a useful screening tool of cardiovascular risk in children. *Pediatr Obes* 2012;7:187-195.
  29. Kondolot M, Horoz D, Poyrazoglu S, Borlu A, Öztürk A, Kurtoglu S, Mazicioglu MM. Neck circumference to assess obesity in preschool children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9:17-23.
  30. Fundación Bengoa. Programa “Educar en alimentación y nutrición 2007-2012”. Informe Técnico. Caracas, 2012.
  31. López de Blanco M, Landaeta-Jiménez M, Herrera Cuenca M, Sifontes Y. La doble carga de desnutrición y obesidad en Venezuela. *An Venez Nutr* 2014;27:77-87.
  32. Ramírez I, Bellabarba S, Paoli-Valeri M, Arata-Bellabarba G. Frecuencia de obesidad y sobrepeso en escolares de la zona urbana de Mérida-Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2004;2:16-21.
  33. Castro-Piñero J, Delgado-Alfonso A, Gracia-Marco L, Gómez-Martínez S, Esteban-Cornejo I, Veiga OL, Marcos A, Segura-Jiménez V, UP&DOWN Study Group. Neck circumference and clustered cardiovascular risk factors in children and adolescents: cross-sectional study. *BMJ Open* 2017;7:e016048. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016048.
  34. Iñárritu Pérez MC. Informador MX. Circunferencia del cuello, indicador de obesidad. Ciudad de México. [Internet]. 08/DIC/2015. [citado 23 abril 2020]. Disponible: <http://www.informador.com.mx/suplementos/2015/631256/6/circunferencia-del-cuello-indicador-de-obesidad.htm>.
  35. Nafiu O, Burke C, Lee J, Voepel-Lewis T, Malviya S, Tremper K. Neck circumference as a screening measure for identifying children with high body mass index. *Pediatrics* 2010;126:e306-10. DOI: 10.1542/peds.2010-0242
  36. Atwa HA, Fiala LEM, Mohammed SAE-M, Handoka NM. Comparison of neck circumference and waist circumference as a predictor of overweight/obesity among children. *J Pakistan Med Asso* 2012;62:36-40.
  37. Ruge Joya EJ. Perímetro de cuello e índice de masa corporal en niños, un estudio correlacional. (Especialista en Pediatría). Bogotá (Colombia): Universidad de Colombia; 2017. Accesado en enero 2020. Disponible en: <https://docplayer.es/94071205-Perimetro-de-cuello-e-indice-de-masa-corporal-en-ninos-un-estudio-correlacional-erika-johanna-ruge-joya.html>
  38. Taheri M, Ziaei Kajbaf T, Taheri M-R, Aminzadeh M. Neck Circumference as a useful marker for screening overweight and obesity in children and adolescents. *Oman Med J* 2016;31:170-175.
  39. Lou DH, Yin FZ, Wang R, Ma CM, Liu XL, Lu Q. Neck circumference is an accurate and simple index for evaluating overweight and obesity in Han children. *Ann Hum Biol* 2012;39:161-165.
  40. Kim Y, Lee JM, Laurson K, Bai Y, Gaesser GA, Welk GJ. Accuracy of neck circumference in classifying overweight and obese US children. *ISRN Obes* 2014;2014:781841. doi: 10.1155/2014/781841

# ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN DIABETES MELLITUS TIPO 1: ASOCIACIÓN CON VARIABLES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS

Darwing Villalta<sup>1</sup>, Yannely Carrero<sup>2</sup>, Tibisay Miranda<sup>1</sup>, José Donis<sup>2</sup>, Maite González<sup>2</sup>, Mariela Paoli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Cardiovasculares, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(1): 41-54

## RESUMEN

**Objetivo:** Estudiar la frecuencia de alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo (FDVI) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), en comparación con sujetos no diabéticos, así como su asociación con variables clínicas y bioquímicas.

**Métodos:** Estudio observacional, analítico, transversal. Se incluyeron 60 pacientes, 30 con DM1, 16 del sexo femenino y 14 del masculino, y 30 sujetos control sin DM1, ajustados a edad, sexo e índice de masa corporal. Edad en pacientes con DM1 27,70±7,42 años y en controles 27,80±7,30 años. Se realizó examen físico, determinación de glucemia, lipidograma y ecocardiograma modo-M, bidimensional y Doppler.

**Resultados:** El 33,3% (10 pacientes) con DM1 tuvo alteración de la FDVI frente a 3,3% (1 sujeto) en el grupo control (Odds ratio: 14,5; IC95%:1,71-122,39; p=0,003). Las variables ecocardiográficas razón E/e', velocidades de la onda e' Septal, onda e' Lateral y volumen auricular izquierdo indexado mostraron diferencias significativas entre los grupos (p<0,001). Mayor edad, mayores niveles de glucemia, de triglicéridos, de cLDL y mayor duración de la diabetes, tuvieron correlación significativa con cambios patológicos en las variables ecocardiográficas. La duración de la DM1 mayor a 12 años aumenta 11 veces el riesgo de presentar función diastólica alterada.

**Conclusión:** Un tercio de los pacientes adultos jóvenes con DM1 presentaron alteración de la FDVI, en ausencia de síntomas clínicos. La hipertrigliceridemia y la duración de la diabetes son buenos predictores de función diastólica alterada en DM1. La evaluación cardíaca de rutina es necesaria para detectar alteraciones subclínicas y prevenir las manifestaciones de insuficiencia cardíaca.

**Palabras Clave:** Función diastólica del ventrículo izquierdo, diabetes mellitus tipo 1.

## ALTERATION OF THE DIASTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE IN DIABETES MELLITUS TYPE 1: ASSOCIATION WITH CLINICAL AND BIOCHEMICAL VARIABLES

### ABSTRACT

**Objective:** To study the frequency of alteration of the diastolic function of the left ventricle (DFLV) in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) in comparison with non-diabetic subjects, as well as its association with clinical and biochemical variables,

---

Artículo recibido en: Octubre 2020. Aceptado para publicación en: Enero 2021  
Dirigir correspondencia a: Darwing Villalta; Email: darwingvillalta@hotmail.com.

**Methods:** Observational, analytical and cross-sectional study. Sixty patients, 30 with T1DM, 16 female and 14 male, and 30 control subjects without T1DM, adjusted for age, sex and body mass index were included. The age in patients with T1DM was  $27.70 \pm 7.42$  years, and in controls was  $27.80 \pm 7.30$  years. Physical examination, glycaemia determination, lipid profile and echocardiogram, M-mode, two-dimensional and Doppler were performed.

**Results:** A 33.3% of altered DFLV was detected in patients with T1DM versus 3.3% in patients control (Odds ratio: 14,5; CI95%:1,71-122,39;  $p=0,003$ ). The echocardiographic variables E/e' ratio, velocities of the e' Septal, e' Lateral waves and the left atrial volume indexed exhibited significant differences between groups ( $p<0,001$ ). Older age, higher blood glucose, triglycerides and cLDL levels, and longer duration of diabetes, had a significant correlation with pathological changes in the echocardiographic variables. Diabetes duration greater than 12 years increases 11 times the risk of having altered diastolic function.

**Conclusion:** One third of the young adult patients with T1DM had altered DFLV in absence of clinical symptoms. Hypertriglyceridemia and the diabetes duration are good predictors of altered diastolic function in T1DM. Routine cardiac evaluation is necessary to detect subclinical alterations and prevent the manifestations of heart failure.

**Keywords:** Diastolic function of the left ventricle; type 1 diabetes mellitus.

---

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad compleja y crónica que requiere estrategias de reducción de riesgo multifactoriales, más allá del control glucémico, para prevenir complicaciones agudas a largo plazo<sup>1</sup>; resulta de la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas endocrino y representa alrededor del 10% de los casos de diabetes en el mundo<sup>2</sup>. Las patologías cardiovasculares son objeto de estudio en pacientes con diabetes. La alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo (FDVI) constituye un predictor de falla cardíaca y mortalidad a largo plazo; es uno de los signos más tempranos de compromiso miocárdico en pacientes con diabetes. La presencia de diabetes aumenta de 2,5 a 5 veces el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca<sup>3-5</sup>.

La afectación del miocardio del diabético no asociada a aterosclerosis coronaria ni a HTA sistémica se denomina Enfermedad Muscular Cardíaca del Diabético (EMCD)<sup>6</sup>. Su patogenia se considera multifactorial y se han implicado alteraciones en la microcirculación del miocardio, cambios metabólicos y neuropatía autonómica

cardíaca, lo que conlleva al depósito de colágeno en el intersticio, a hipertrofia de los miocitos y a depósito de lípidos en el interior de éstos<sup>7</sup>. La consecuencia es la anormalidad del funcionamiento miocárdico, que comienza con alteración de la FDVI, la cual puede considerarse un marcador precoz de EMCD<sup>8</sup>. La EMCD inicialmente es asintomática y reversible, sin embargo es progresiva, y un diagnóstico tardío empeora el pronóstico<sup>9</sup>. La ecocardiografía es el método más utilizado para el diagnóstico de alteración de la FDVI debido a su mayor difusión, alta rentabilidad y ausencia de complicaciones<sup>7,10</sup>.

En el 2016, la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares<sup>11</sup> actualizaron las recomendaciones para la evaluación de la FDVI cuando la fracción de eyección es normal y Mitter *et al*<sup>12</sup> publicaron en 2017 un algoritmo para el diagnóstico de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI) con ecocardiografía doppler. Caballero *et al*<sup>13</sup> recomiendan evaluar la normalidad o alteración de los parámetros ecocardiográficos de FDVI con valores de referencia según los rangos de edad y no con

valores fijos, con base a su estudio donde encontraron que las ondas E y e' fueron más altas en sujetos más jóvenes y disminuyeron progresivamente en los mayores, mientras que la razón E/e' aumentó con el envejecimiento; apoyan la necesidad de establecer la normalidad o alteración de los parámetros ecocardiográficos según los rangos de edad y no con valores fijos.

Fernández *et al*<sup>7</sup> encontraron en 35 jóvenes españoles con DM1, sin síntomas cardiovasculares, que la alteración de la FDVI estuvo presente en 13 (37,1%) de ellos y en ninguno de los pacientes control; los afectados tenían mayor edad, en su mayoría eran varones, con peor control glucémico, más alteración del metabolismo lipídico y mayores concentraciones de microalbuminuria. En el entorno latinoamericano, Herrera *et al*<sup>5</sup> estudiaron 53 adolescentes con DM1, de ambos sexos, y hallaron que el 16% (n=9) presentó DDVI; los afectados eran varones, tenían mayor duración de la enfermedad, mayor índice de masa corporal (IMC), peor control metabólico y microalbuminuria.

En Venezuela no hay estudios sobre la frecuencia de alteración de la FDVI en pacientes con DM1, por lo cual se planteó determinar su frecuencia en los pacientes con DM1 del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), así como su asociación con variables clínicas y bioquímicas que permitan sospechar el diagnóstico e intervenir precozmente para retrasar su desarrollo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Sujetos

Estudio observacional, analítico y transversal. Se seleccionaron al azar 30 pacientes con DM1 mayores de 18 años de la consulta externa del Servicio de Endocrinología del IAHULA, y 30 sujetos controles sin DM, ajustados por edad, sexo y estado nutricional. Se cumplió con el tamaño de muestra adecuado, que correspondió a 30 pacientes para cada grupo, calculado con los

siguientes datos: una población de 80 pacientes con DM1 mayores de 18 años que se controlan en nuestro Servicio, una frecuencia de función diastólica alterada del 37% en pacientes con DM1 y de 0% en sus controles no diabéticos, según Fernández *et al*<sup>7</sup>, y un valor alfa de 0,05. Se excluyeron sujetos en tratamiento con fármacos hiperglucemiantes, con patologías hematológicas como anemia o hemoglobinopatías, sujetos con HTA, cardiopatía hipertensiva, isquémica, valvular o congénita, arritmias cardíacas, función sistólica ventricular izquierda alterada (fracción de eyección del ventrículo izquierdo <50%), enfermedad pulmonar, enfermedad renal crónica grado 3 o mayor, hipotiroidismo, alcoholismo, pacientes con DM1 que tuvieran complicaciones crónicas de la enfermedad y gestantes.

### Procedimiento

Los sujetos firmaron el consentimiento informado y se recolectaron datos respecto a: número de historia clínica, antecedentes familiares y personales, edad, sexo, peso, talla, presión arterial, glucemia en ayunas y postprandial de los últimos 3 meses y tratamientos que recibía. Se calculó el índice de masa corporal ( $IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2$ ), y se determinó el estado nutricional por la OMS<sup>14</sup> como bajo peso <18,50 kg/m<sup>2</sup>, normal entre 18,50 y 24,99 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso entre 25 y 29,99 kg/m<sup>2</sup> y obesidad  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Se realizó ecocardiograma bidimensional, Doppler y Doppler tisular, con un equipo modelo ALOKA prosound  $\alpha$  7, con un transductor de 3.5 MHz. Todos los estudios fueron efectuados y analizados por el mismo ecocardiografista, quien no conocía la condición del sujeto. Las mediciones se obtuvieron de acuerdo con las recomendaciones actuales<sup>11</sup>; con el transductor en la ventana cuatro cámaras se obtuvo el volumen de la aurícula izquierda indexado; luego se analizó el patrón de flujo transmitral utilizando doppler pulsado sobre las valvas de la válvula mitral, se obtuvieron mediciones de: Velocidad de la onda E, que representa la velocidad del flujo transmitral durante la fase de llenado pasivo temprano expresada en m/seg, tomando como referencia

la velocidad del flujo máximo en diástole precoz; Velocidad de la onda A, que representa la contribución auricular izquierda al llenado ventricular en m/seg, tomando como referencia la máxima velocidad de flujo en telediástole (tras la onda P del ECG); razón E/A: definido como un índice que refleja la relativa contribución de la aurícula al llenado ventricular izquierdo; tiempo de desaceleración de la onda E, medido entre el pico de la onda E y la línea basal. Posteriormente con doppler tisular se evaluó la velocidad de la onda e' Lateral y la onda e' Septal del anillo mitral. Con este dato se obtuvo la razón E/e'; por último se observó la presencia de regurgitación tricuspídea (RT), con doppler color, en caso de observarse un artefacto (aliasing), se cuantificó la velocidad máxima con doppler continuo.

El diagnóstico de alteración de la FDVI se realizó usando dos criterios; el primero, con los puntos de corte de los 4 parámetros recomendados por la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares<sup>11</sup>, y el segundo método, utilizando como puntos de corte de los mismos 4 parámetros, los obtenidos en la distribución por percentiles (pc) del grupo control de este estudio (Tabla I). Así, los valores considerados patológicos fueron: 1.-Razón E/e' >14 según las guías actuales<sup>11</sup>, o >pc 95 del grupo control, esto es >7,07. 2.- Velocidad de la onda e' Septal <7 cm/seg y/o velocidad de la onda e' Lateral <10 cm/seg, o valores <pc 5 del grupo control, es decir <11 cm/seg para la onda e' Septal y/o <11,55 cm/seg para la onda e' Lateral. 3.-Velocidad de la regurgitación tricuspídea >2,8 m/seg, o >pc 90 del grupo control, es decir >2,67

m/seg. 4.-Volumen de la aurícula izquierda indexado >34 mL/m<sup>2</sup>, o >pc 95 del grupo control, esto es, >21,45 mL/m<sup>2</sup>. Posteriormente se clasificó como FDVI Normal si había 1 o ningún parámetro alterado o FDVI Alterada si tenía 2 o más de los parámetros alterados<sup>10</sup>.

La determinación de la glucemia y el perfil lipídico se realizaron en el Laboratorio de Hormonas del IAHULA por método colorimétrico enzimático y Hb1Ac por turbidimetría en el laboratorio privado CDEA, sin embargo, ésta última se pudo realizar en solo dos pacientes por carencia temporal del material en nuestra ciudad. Se procesaron por métodos que cumplieron con los criterios de estandarización establecidos para el procesamiento de esta prueba, en equipos de marca reconocida. Se consideró buen control glucémico si el porcentaje de HbA1c era menor a 7%, o si el promedio de la glucosa plasmática diaria de los últimos 3 meses en ayunas estaba entre 80-130 mg/dL y postprandial: <180 mg/dL<sup>15</sup>; valores mayores se consideraron mal control glucémico. El diagnóstico de dislipidemia se realizó según la Asociación Americana de Diabetes<sup>16</sup> si cumplía cualquiera de los siguientes parámetros: colesterol HDL en hombres <40 mg/dL, en mujeres <50 mg/dL; colesterol LDL >100 mg/dL; triglicéridos: >150 mg/dL. En el grupo control, considerados sin factores de riesgo, el colesterol LDL fue categorizado según la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos<sup>17</sup> como alterado si se encontraba por encima de 130 mg/dL. Se cumplieron los lineamientos propuestos por la Declaración de Helsinki sobre trabajos de investigación.

**Tabla I.** Distribución por percentiles de las variables ecográficas en el grupo control.

Variable	n	5	10	50	90	95
E/e'	30	3,30	3,57	5,08	6,84	7,07
e' Septal (cm/seg)	30	11,00	11,10	15,00	17,00	17,90
e' Lateral (cm/seg)	30	11,55	14,00	18,50	21,00	22,45
Vel Reg. Tricuspídea (m/seg)	19	0,77	0,79	1,63	2,67	--
Vol Aur Izq Index	30	6,78	8,59	13,00	19,00	21,45

## Análisis estadístico

Los datos se presentan en gráficos y tablas, las variables categóricas en números absolutos y porcentajes y las variables cuantitativas en media y desviación estándar. La asociación entre variables categóricas se determinó mediante la aplicación del Chi cuadrado o el test de Fisher, y cuando fue pertinente se calculó el odds ratio. Las diferencias entre las medias de las variables cuantitativas se determinaron con el test de t de Student o su equivalente no paramétrico. Se realizó una matriz de correlación entre las variables cuantitativas y un análisis de regresión logística con la presencia o no de función diastólica alterada como variable dependiente para determinar los parámetros ecográficos y metabólicos que más influyeron en el diagnóstico. Se consideró significativo estadísticamente una  $p < 0,05$ . Se empleó el paquete estadístico SPSS para Windows-20.

## RESULTADOS

Las características clínicas y determinaciones bioquímicas de los pacientes y controles se presentan en la Tabla II. De los pacientes diabéticos, 16 eran del sexo femenino (53,3%) y 14 del masculino (46,7%), y en el grupo control el 56,7% (n=17) eran de sexo femenino y el 43,3% (n=13 del masculino). El promedio de edad en los pacientes con DM1 fue de  $27,70 \pm 7,42$  años, y el de los controles de  $27,80 \pm 7,30$  años, siendo la edad mínima 18 años y la máxima 43 años. No hubo diferencias en la edad y en la distribución por sexo entre casos y controles. El promedio de IMC fue similar en los pacientes con DM1 y en los controles ( $22,88 \pm 2,60$  frente a  $21,90 \pm 2,78$  Kg/m<sup>2</sup>). En cuanto al estado nutricional, la mayoría estaba en normopeso (73,3% de los casos y 76,7% del grupo control) seguidos de 23,3% en sobrepeso en el grupo con DM1 y 16,7% de los controles; no hubo obesidad. No se observó diferencia estadística en estas variables, ni en la presión arterial, entre los grupos. El promedio de duración de la diabetes fue de  $14,08 \pm 7,60$  años, con un rango de 2 hasta 30 años, sin diferencias significativas según sexo.

Por definición, la glucemia en ayunas estuvo significativamente más elevada en el grupo con DM1 al igual que la glucemia 2 horas postprandial. En el grupo con DM1, el 53,3% (n=16) presentó mal control y el 46,7% (n=14) buen control, sin diferencia significativa por sexo. Los promedios de triglicéridos, colesterol total, cHDL y cLDL no mostraron diferencias significativas entre el grupo de casos y de controles, aunque al clasificarlos, el porcentaje de pacientes con dislipidemia fue más alto en el grupo con DM1 (60%, n=18) que en el grupo control (33,3%, n=10), lo cual fue significativo estadísticamente ( $p=0,038$ ) (Tabla II).

Los parámetros ecocardiográficos evaluados se muestran en la Tabla III. El promedio del volumen de la aurícula izquierda ajustado por superficie corporal y de la razón E/e', se encontraron significativamente más altos el grupo con DM1 que en el grupo control, mientras que el promedio del tiempo de desaceleración de la onda E (TDEc), de la velocidad de la onda e' Septal y la onda e' Lateral del anillo mitral, se encontraron significativamente más bajos en los pacientes con DM1. Las demás variables no fueron diferentes entre los grupos. Estos resultados fueron similares al clasificar por sexo.

Con los puntos de corte de Nagueh *et al*<sup>11</sup> para la evaluación de la FDVI por ecocardiografía, se observó que ningún paciente, ni diabético ni control, cumplió los criterios para alteración de la función diastólica, a pesar de que los promedios de las variables ecográficas involucradas eran significativamente diferentes entre los grupos de diabéticos y no diabéticos. Sin embargo, usando los puntos de corte obtenidos de la distribución por percentiles del grupo control, se aprecia que el 33,3% de los pacientes con DM1 presentó función diastólica alterada (n=10) frente a sólo 3,3% (n=1) de los no diabéticos; se encontró una asociación estadística significativa entre DM1 y función diastólica alterada ( $p=0,003$ ), con un riesgo 14,5 veces mayor de presentar esta alteración si se

**Tabla II.** Variables clínicas y bioquímicas de los pacientes diabéticos y no diabéticos

<b>VARIABLES</b>	<b>Diabéticos n=30</b>	<b>No Diabéticos n=30</b>	<b>Valor p</b>
<b>Sexo</b>			
Femenino	16 (53,3)	17 (56,7)	NS
Masculino	14 (46,7)	13 (43,3)	NS
<b>Edad (años)</b>	27,70 ± 7,42	27,80 ± 7,30	NS
<b>Peso (Kg)</b>	60,33 ± 9,19	58,85 ± 8,89	NS
<b>Talla (m)</b>	1,62 ± 0,08	1,63 ± 0,07	NS
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	22,88 ± 2,60	21,90 ± 2,78	NS
<b>Estado Nutricional:</b>			
Bajopeso	1 (3,3)	2 (6,7)	NS
Normopeso	22 (73,3)	23 (76,7)	NS
Sobrepeso	7 (23,3)	5 (16,7)	NS
<b>TA Sistólica (mm Hg)</b>	105,07 ± 11,37	107,07 ± 10,42	NS
<b>TA Diastólica (mm Hg)</b>	66,10 ± 7,81	67,27 ± 8,36	NS
<b>Duración Diabetes (años)</b>	14,08 ± 7,60	--	--
<b>Rango</b>	2 a 30 años	--	--
<b>Glucemia Ay (mg/dL)</b>	137,42 ± 57,44	80,16 ± 7,54	0,0001
<b>Glucemia 2 hs (mg/dL)</b>	180,47 ± 72,98	119,50 ± 3,53	0,0001
<b>Control Metabólico</b>			
Buen Control	14 (46,7)	--	--
Mal Control	16 (53,3)	--	--
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	135,71 ± 85,94	105,96 ± 47,13	
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	194,41 ± 77,64	167,93 ± 41,72	NS
<b>cHDL (mg/dL)</b>	63,30 ± 23,79	57,08 ± 16,39	NS
<b>cLDL (mg/dL)</b>	103,96 ± 65,11	89,69 ± 39,56	NS
<b>Dislipidemia</b>	18 (60,0)	10 (33,3)	0,038

Datos en X±DE y n (%). NS: No significativo. TA: Tensión arterial, cHDL: colesterol de la lipoproteína de alta densidad, cLDL: colesterol de la lipoproteína de baja densidad.

padece DM1 (IC95%: 1,71-122,39. Tabla III).

Para determinar el parámetro ecocardiográfico que más influyó en el diagnóstico de función diastólica alterada en este grupo de pacientes con DM1, se realizó un análisis de regresión logística con la presencia o no de función diastólica alterada como variable dependiente, y la razón E/e', la velocidad de la onda e' Septal y onda e' Lateral del anillo

mitral, que tuvieron significancia en el análisis univariante, como variables independientes; se encontró que en el análisis multivariante solo mantiene significancia la velocidad de onda e' Lateral, donde una disminución en su valor aumenta el riesgo de alteración de la función diastólica, con un R<sup>2</sup> de 0,562 y un odds ratio de 1,08 (IC95%: 1,09-2,99).

**Tabla III.** Variables ecocardiográficas y frecuencia de alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo en los pacientes diabéticos y no diabéticos

Variables	Diabéticos n=30	No Diabéticos n=30	Valor p
Vol Aur Izq Index (mL/m <sup>2</sup> )	17,15 ± 4,89	13,22 ± 3,87	0,001
Valor E (m/seg)	0,86 ± 0,18	0,86 ± 0,15	NS
Valor A (m/seg)	0,52 ± 0,14	0,51 ± 0,12	NS
E/A	1,73 ± 0,56	1,74 ± 0,39	NS
TDEc (mseg)	194,66 ± 37,80	218,90 ± 50,16	0,039
e' Septal (cm/seg)	11,66 ± 2,33	14,63 ± 2,22	0,0001
e' Lateral (cm/seg)	13,92 ± 3,64	17,70 ± 3,24	0,0001
E/e'	6,43 ± 1,84	4,99 ± 1,16	0,001
Reg Tricuspídea n (%)	20 (66,7)	19 (63,3)	NS
Vel Reg. Tricuspídea (m/seg)	1,54 ± 0,78	1,59 ± 0,66	NS
<b>Función Diastólica VI</b>			
Alterada	<b>10 (33,3)</b>	<b>1 (3,3)</b>	<b>0,003</b>
Normal	<b>20 (66,7)</b>	<b>29 (96,7)</b>	<b>Odds ratio: 14,5</b>
			<b>IC95%: 1,71-122,39</b>

Datos en X±DE y n (%). VI: Ventrículo izquierdo.

Se realizó una matriz de correlación entre las variables cuantitativas incluyendo todos los sujetos. Como era de esperar, la edad tuvo una correlación inversa y significativa con la razón E/A ( $r=-0,525$ ;  $p=0,0001$ ), la onda e' Septal ( $r=-0,318$ ;  $p=0,013$ ) y la onda e' Lateral ( $r=-0,326$ ;  $p=0,011$ ) del anillo mitral. Se observó que la glucemia en ayunas se correlacionó significativamente y positivamente con el volumen de la aurícula izquierda indexado ( $r=0,460$ ;  $p=0,0001$ ), y negativamente con la velocidad de la onda e' Septal ( $r=-0,442$ ;  $p=0,0001$ ) y la onda e' Lateral ( $r=-0,350$ ;  $p=0,006$ ) del anillo mitral, lo cual expresa que mientras más alto es el nivel de glucemia, mayor es el volumen auricular izquierdo y menor es la velocidad de estas ondas (Figura 1). También se obtuvo una correlación negativa lineal de la concentración de los triglicéridos con la velocidad de la onda e' Septal ( $r=-0,387$ ;  $p=0,002$ ) y la onda e' Lateral ( $r=-0,325$ ;  $p=0,011$ ) del anillo mitral, reflejando que a niveles más altos de dicho lípido la velocidad de ambos parámetros ecocardiográficos es menor, y una correlación positiva entre el valor

de cLDL y el volumen de la aurícula izquierda indexado ( $r=0,313$ ;  $p=0,015$ ). De estas variables metabólicas, glucemia en ayunas, triglicéridos y cLDL, la única que mantuvo su significancia en el análisis de regresión logística multivariante fue la concentración de triglicéridos (R<sup>2</sup>: 0,324; odds ratio: 1,01; IC95%: 1,002-1,026). En los pacientes diabéticos, se muestra en la figura 2, que la duración de la enfermedad tuvo una correlación negativa y significativa con las velocidades de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral ( $r=-0,424$ ;  $p=0,02$  y  $r=-0,363$ ;  $p=0,049$ , respectivamente); se aprecia que éstas disminuyen progresivamente con la duración de la enfermedad.

En la Tabla 4 se muestran las características clínicas y las variables bioquímicas en los pacientes diabéticos según función diastólica alterada o normal. Aquellos con función diastólica alterada tenían un promedio de edad levemente mayor y una frecuencia mayor de sexo femenino, sin llegar a ser una diferencia significativa. Los pacientes con función diastólica alterada

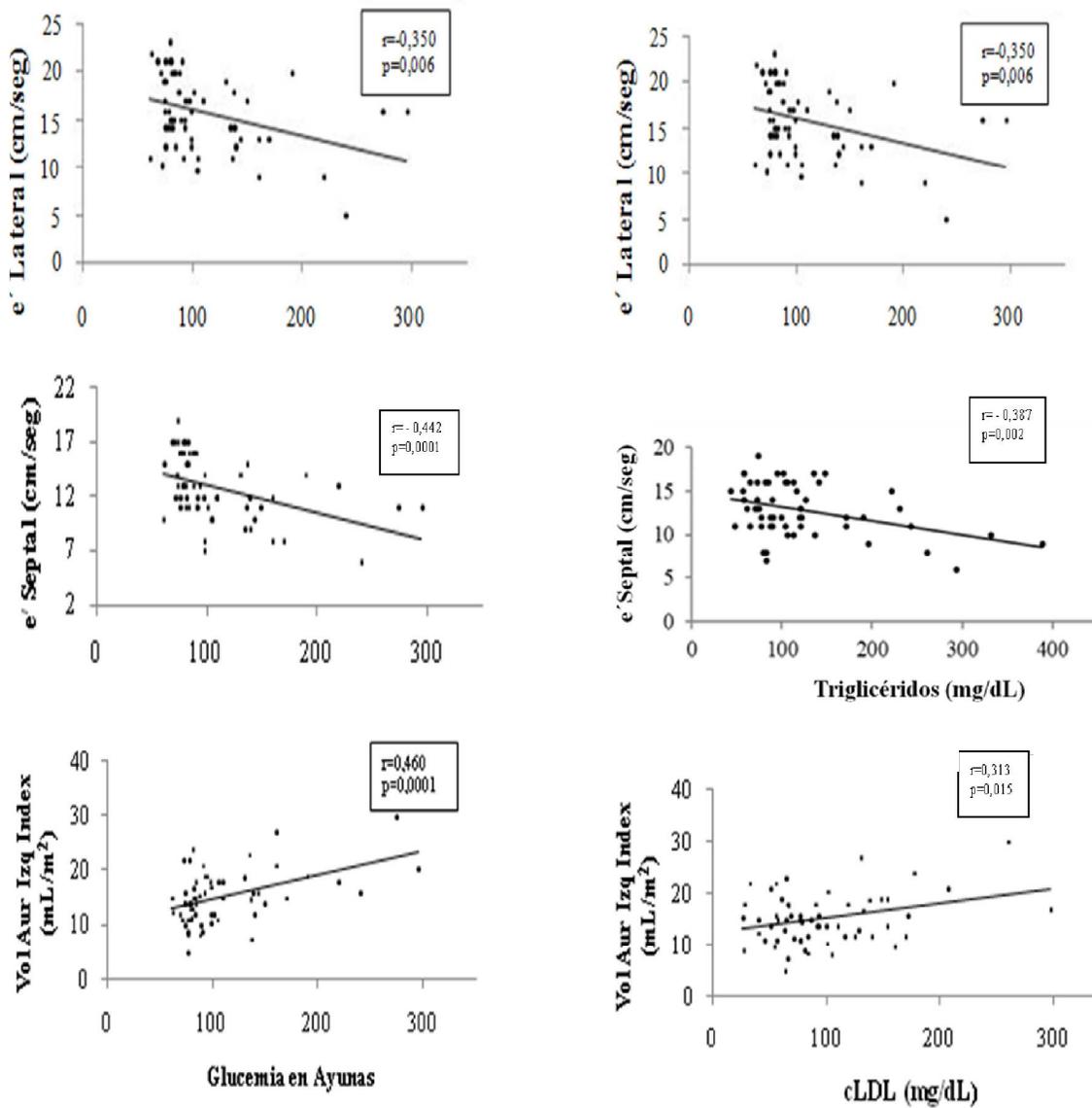


Figura 1. Correlaciones de la glucemia en ayunas (mg/dL) con el volumen de la aurícula izquierda indexado, la velocidad de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral (cm/seg) en todos los sujetos (panel izquierdo). Correlaciones de los triglicéridos (mg/dL) con la velocidad de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral (cm/seg) y del cLDL (mg/dL) con el volumen de la aurícula izquierda indexado en todos los sujetos (panel derecho).

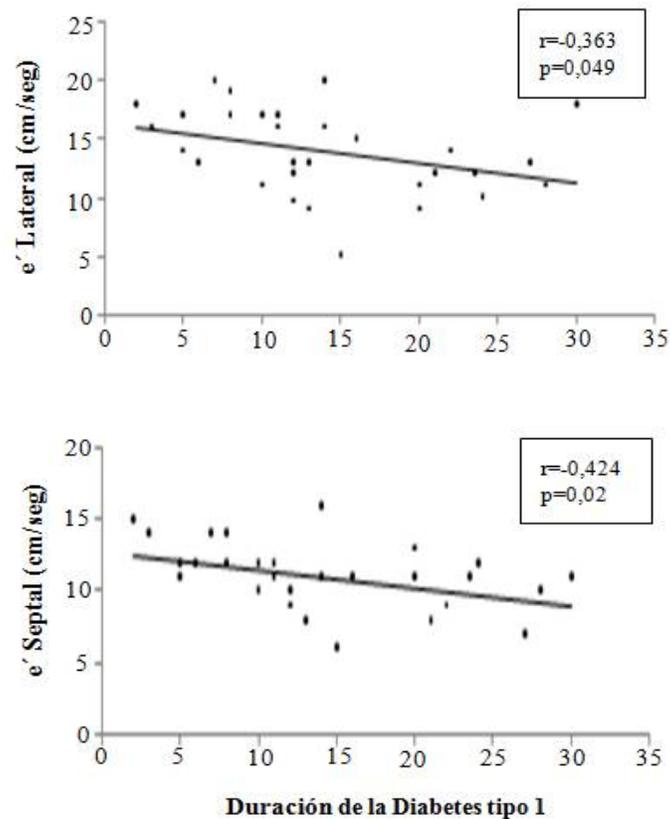


Figura 2. Correlaciones de la duración de la diabetes tipo 1 (años) con la velocidad de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral (cm/seg).

presentaron triglicéridos significativamente más elevados ( $186,00 \pm 120,27$  frente a  $110,57 \pm 49,25$ ;  $p=0,021$ ) y una duración de la diabetes también mayor ( $18,50 \pm 5,77$  frente a  $11,87 \pm 7,55$ ;  $p=0,014$ ) que en los diabéticos con función diastólica normal. No hubo diferencias significativas en los valores de glucemia y los demás lípidos entre los grupos. Para establecer la asociación con la duración de la enfermedad, se clasificó esta variable según el valor de la mediana, en igual o mayor de 12 años y menos de 12 años de enfermedad; se encontró que 9 de los 10 pacientes con función diastólica alterada (90%) tenía una duración de la enfermedad de 12 años o más, y solo 1 paciente (10%) tenía menos de 12 años. El riesgo de presentar función diastólica alterada fue 11 veces mayor si el paciente tenía una duración de la diabetes igual o mayor a 12 años (Odds ratio:

11,0; IC95%: 1,16-103,94;  $p=0,02$ ).

Solo en los pacientes diabéticos, se buscaron asociaciones entre la función diastólica alterada y el estado nutricional y el control metabólico. Se observa que no hubo asociación con el estado nutricional ya que el 30% ( $n=3$ ) de aquellos con función diastólica alterada estaban en sobrepeso y el 70% ( $n=7$ ) en normopeso. Al asociar con el control metabólico, se observa que la mayoría, el 70% ( $n=7$ ) de los pacientes con función diastólica alterada tenía mal control metabólico y 30% ( $n=3$ ) buen control, sin embargo, a pesar de esta tendencia y de las correlaciones significativas de la glucemia con los diferentes parámetros ecocardiográficos, esta asociación no llegó a ser estadísticamente significativa (datos no mostrados).

**Tabla IV.** Características clínicas y variables bioquímicas en los pacientes diabéticos con o sin función diastólica (FD) alterada

<b>VARIABLES</b>	<b>FD Alterada n=10</b>	<b>FD Normal n=20</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad (años)</b>	30,70 ± 6,79	26,20 ± 7,42	NS
<b>Sexo</b>			
Femenino	7 (70,0)	9 (45,0)	NS
Masculino	3 (30,0)	11 (55,0)	NS
<b>IMC</b>	23,39 ± 2,54	22,62 ± 2,66	NS
<b>Glucemia Ay (mg/dL)</b>	136,86 ± 58,18	137,71 ± 58,58	NS
<b>Glucemia 2 hs (mg/dL)</b>	188,12 ± 76,83	176,87 ± 73,23	NS
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	186,00 ± 120,27	110,57 ± 49,25	0,021
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	171,50 ± 57,02	205,86 ± 85,12	NS
<b>cHDL (mg/dL)</b>	54,90 ± 12,96	67,51 ± 26,99	NS
<b>cLDL (mg/dL)</b>	79,42 ± 52,24	116,23 ± 68,57	NS
<b>Duración de la DM</b>	18,50 ± 5,77	11,87 ± 7,55	0,014
<b>Duración DM:</b>			
≥12 años	9 (90,0)	9 (45,0)	0,01
<12 años	1 (10,0)	11 (55,0)	Odds ratio: 11 IC95%: 1,16-103,94

Datos en X±DE y n (%).

## DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó la FDVI, entidad que puede predecir futuros eventos cardiovasculares<sup>3</sup>, en pacientes con DM1 y un grupo control sin diabetes; se encontró, en primer lugar, que el 33,3% de los pacientes con DM1 tenía una función diastólica alterada y sólo el 3,3% de los controles, lo que determina un riesgo 14,5 veces mayor de presentar esta alteración si se padece DM1. En la mayoría de los estudios se observó mayor frecuencia de función diastólica alterada en los pacientes con DM1, en comparación con controles, con cifras que oscilaron entre 14,4%<sup>18,19</sup> y 37,1%<sup>7</sup>, similares a la nuestra. En segundo lugar, se identificó que varios factores de riesgo como la mayor edad, la hiperglucemia, la hipertrigliceridemia y la mayor duración de la

enfermedad se correlacionaron patológicamente con las variables ecocardiográficas estudiadas. La hipertrigliceridemia y la mayor duración de la diabetes en particular, mostraron asociación significativa con el riesgo de presentar función diastólica alterada.

Es de hacer notar que en nuestro estudio, cuando se aplicaron los valores de corte de los parámetros ecocardiográficos para diagnóstico de DDVI, señalados en las recientes recomendaciones al respecto<sup>10,11</sup>, no se detectó ningún paciente, ni diabético ni control con alteración, a pesar de múltiples correlaciones significativas entre éstos parámetros ecocardiográficos con los valores de glucemia, lípidos y duración de la diabetes, e inclusive con valores de varios de estos parámetros significativamente más alterados en el grupo de DM1, en comparación con los controles. En vista

de esto, y en concordancia con otros autores<sup>13,18-21</sup> que refieren las dificultades y limitaciones de estos criterios diagnósticos tan estrictos, se evaluó la FDVI con los puntos de corte de los diferentes parámetros ecocardiográficos obtenidos de la distribución por percentiles del grupo control; se detectaron 10 pacientes diabéticos (33,3%) con función diastólica alterada, que deben seguirse estrechamente y que no se hubieran diagnosticado con los criterios estrictos de las guías actuales. Similar a nuestro estudio, Zarich *et al*<sup>20</sup> reportaron que el 29% de los diabéticos tenía disfunción diastólica cuando fueron categorizados por la presencia de al menos dos variables anormales de flujo mitral, definiendo como límites normales el 95% del límite de confianza de la distribución de los valores del grupo control.

En el presente estudio se determinó que una mayor concentración de glucemia se correlacionaba significativamente con varios parámetros ecocardiográficos. Una explicación fisiopatológica de este hallazgo es propuesta por van Heerebeek *et al*<sup>22</sup>, quienes señalan que la hiperglucemia mantenida es uno de los factores que clásicamente se ha implicado en la patogenia de la EMCD, al conllevar una glucación no enzimática de las proteínas en el miocardio con entrecruzamiento de las fibras de colágeno y aumento de éste en su intersticio, llevando posteriormente a fibrosis. Esto conduce a alteración de la relajación del miocardio y de las fuerzas de restauración y a un incremento de la presión auricular izquierda, que da como resultado, una reducción de la motilidad longitudinal ventricular, disminución de la velocidad de la onda e' del anillo mitral y dilatación auricular<sup>23</sup>. También se halló una correlación negativa lineal entre la concentración sérica de los triglicéridos con la velocidad de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral, y los valores de triglicéridos se encontraron significativamente más altos en los pacientes diabéticos con función diastólica alterada en comparación con aquellos con función normal. Además, se pudo evidenciar la existencia de correlación positiva entre el valor de cLDL y el volumen de la aurícula izquierda indexado. Estos hallazgos son similares a los obtenidos por Fernández *et al*<sup>7</sup>, quienes al realizar

un análisis de regresión logística múltiple para conocer las variables que se asociaban de forma independiente con la función diastólica alterada del VI en sus pacientes diabéticos, evidenciaron que de todos aquellos parámetros que en el análisis univariante habían tenido una diferencia estadísticamente significativa tales como edad, sexo, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos y microalbuminuria en orina de 24 h, sólo los triglicéridos mantuvieron la significación estadística. Al respecto, se han descrito hallazgos anatomopatológicos del miocardio de estos pacientes, que ponen de manifiesto depósitos lipídicos en el miocito<sup>24</sup>, consecuencia de una mala utilización de la glucosa en la célula miocárdica, que precisa de la obtención de energía a partir de la oxidación de los ácidos grasos<sup>9</sup>. Como resultado, se produce un exceso de triglicéridos que, además de depositarse en el miocito, activan la proteincinasa C, que fosforiliza las proteínas de los canales de calcio del retículo sarcoplásmico y altera su homeostasis y, con ello, la función del miocardio<sup>25</sup>.

En la actual investigación, la duración de la diabetes tuvo una correlación negativa y significativa con las velocidades de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral, apreciándose que éstas disminuyen con la duración de la enfermedad. La evidencia parece apoyar que el efecto de la diabetes en los parámetros diastólicos es progresivo y ocurre en el curso del tiempo<sup>19,26</sup>. Nakai *et al*<sup>27</sup> evaluaron 60 pacientes con DM1 y DM2 con promedio de duración de la diabetes de 8,7±8,4 años y, mediante la técnica de ecocardiografía de rastreo de marcas (speckle tracking echocardiography), estudiaron la deformación miocárdica longitudinal global; el análisis de regresión lineal univariante reveló que la reducción de la deformación longitudinal se asoció de forma independiente con la duración de la diabetes y el análisis multivariante demostró que la duración de la diabetes era el único predictor independiente de dicha reducción. Un estudio llevado a cabo en Turquía<sup>28</sup> informó que la alteración de la función diastólica tuvo lugar 8 años después del inicio de la diabetes; en nuestro estudio, la mayoría de los casos con función diastólica alterada se presentaron en pacientes con

12 años o más de evolución de la diabetes, y no hubo casos entre aquellos con menos de 10 años de diabetes.

Con respecto a los parámetros ecocardiográficos que más influyen en la presentación de la función diastólica alterada, se resalta la importancia de la razón E/e' en varias investigaciones. From *et al*<sup>29</sup>, en un estudio poblacional de Estados Unidos, establecieron que por cada unidad de incremento en la razón E/e', el riesgo de insuficiencia cardíaca se incrementaba 3% (OR=1,03, IC95%: 1,01-1,06; p=0,006). La probabilidad acumulada de desarrollar insuficiencia cardíaca a los 5 años para pacientes con diabetes y alteración de la función diastólica fue 36,9% versus 16,8% para pacientes sin disfunción diastólica (p<0,001). Así mismo encontraron que los pacientes con diabetes y disfunción diastólica subclínica tenían una tasa de mortalidad a los 5 años de 30,8% comparada con 12,1% para pacientes con diabetes sin disfunción. En relación con las velocidades de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral, la utilidad de su medición radica en la observación de que, en corazones sanos, una significativa cantidad del volumen de eyección del VI y de llenado de la aurícula izquierda resulta del descenso del anillo mitral hacia el ápex. Este movimiento longitudinal normalmente precede al llenado y puede reducirse y retrasarse en pacientes con diabetes<sup>10</sup> tal y como lo demostraron Gul *et al*<sup>28</sup> quienes estudiaron 89 pacientes con DM1 menores de 40 años sin antecedentes cardiovasculares y 51 pacientes voluntarios sanos como controles; similar a nuestros resultados, encontraron que las velocidades de la onda e' Septal y e' Lateral fueron significativamente menores en diabéticos que en los sujetos control y que la razón E/e' fue significativamente más alta en el grupo con diabetes.

En nuestro estudio, el sexo y el estado nutricional no se asociaron significativamente con la presencia de función diastólica alterada en los sujetos diabéticos, aunque se observó una tendencia a mayor cantidad de casos en las pacientes femeninas y con sobrepeso. En este contexto Wai *et al*<sup>30</sup> no encontraron asociación significativa

entre el sexo y anomalías ecocardiográficas, pero evidenciaron que el IMC estaba incrementado significativamente en los pacientes con disfunción diastólica. De hecho, al considerar juntos los datos de función sistólica y diastólica, el IMC mostró ser un predictor independiente de anomalías ecocardiográficas, pues por cada unidad que aumenta el IMC (1 kg/m<sup>2</sup>) se observó un aumento del 17% en el riesgo de presentar dichas alteraciones. Fernández *et al*<sup>7</sup> encontraron que el 84,6% de los pacientes con disfunción diastólica era de sexo masculino, sugiriendo que éste podría ser un factor predisponente, sin embargo Airaksinen *et al*<sup>31</sup> condujeron un estudio en el que 19 de 36 pacientes femeninas (52%) con DM1 presentaron trastornos del llenado ventricular izquierdo, demostrando que también en el sexo femenino es altamente frecuente la alteración de la relajación diastólica.

Finalmente, en nuestro estudio se observó una tendencia a mayor cantidad de casos con función diastólica alterada en pacientes con mal control metabólico, aunque no llegó a ser significativa estadísticamente, a pesar de las correlaciones significativas de diferentes parámetros ecocardiográficos con la glucemia; al respecto, Yoldaş *et al*<sup>32</sup>, encontraron función diastólica alterada en pacientes con buen control metabólico y apuntan que la posible explicación puede ser una hiperglucemia leve que se asocia con la producción de productos finales de glucación avanzada, acumulación de colágeno cardíaco y estrés oxidativo.

Nuestro estudio aporta interesantes hallazgos, sin embargo se debe reconocer que, aunque se realizó y se cumplió un cálculo de muestra, y se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos, el número de sujetos fue bajo, por lo que es posible que algunas asociaciones que mostraron tendencia, pudieran llegar a ser significativas con un número mayor de participantes.

En conclusión, se demostró que un tercio de los pacientes adultos jóvenes con DM1 presentaron alteración de la FDVI, en ausencia de síntomas clínicos, y en comparación con controles sin DM1,

tienen un riesgo 14,5 veces mayor de presentar esta alteración. Los parámetros ecocardiográficos que mostraron diferencias estadísticas significativas con respecto al grupo control fueron: la razón E/e', las velocidades de la onda e' Septal, e' Lateral y el volumen auricular izquierdo indexado, los cuales expresan alteraciones en la relajación del ventrículo izquierdo y consecuentemente alteraciones en las presiones de llenado durante la diástole. De las variables bioquímicas, los valores de triglicéridos se encontraron significativamente asociados con función diastólica alterada. La duración de la diabetes tipo 1 es un predictor para la presentación de función diastólica alterada, pues los pacientes con 12 años o más de evolución de la enfermedad presentaron 11 veces más riesgo de alteración de la FDVI.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaramos no tener conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Diabetes Association. Introduction: Standards of medical care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):S1-S2.
- Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:635-650.
- Fontes-Carvalho R, Ladeiras-Lopes R, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A. Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:4. doi: 10.1186/s12933-014-0168-x.
- Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005;294:334-341.
- Herrera R, Peralta C, Contreras A, Hernández J, Manjarrez G. Disfunción diastólica subclínica del ventrículo izquierdo en adolescentes con diabetes tipo 1. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2014;71:142-147.
- World Health Organization. *Cardiomyopathies. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser* 1984;697:7-64.
- Fernández Fúnez A, Cabrera R, Hernández A, Requejo R, Rueda A, Fernández Zamora F, Beato, JL. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1. Factores asociados. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:603-610.
- Raev DC. Evolution of cardiac changes in young insulin-dependent (type 1) diabetic patients one more piece of the puzzle of diabetic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1993;16:784-790.
- Shaver A, Nichols A, Thompson E, Mallick A, Payne K, Jones C, Manne N, Sundaram S, Shapiro JJ, Sodhi K. Role of serum biomarkers in early detection of diabetic cardiomyopathy in the West Virginian population. *Int J Med Sci* 2016;13:161-168.
- Di Bonito P, Moio N, Cavuto L, Covino G, Murena E, Scilla C, Turco S, Capaldo B, Sibilio. G. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue doppler imaging. *Diabet Med* 2005;22:1720-1725.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
- Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A Test in context: E/A and E/e' to assess diastolic dysfunction and lv filling pressure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1451-1464.
- Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Gomez de Diego JJ, Oliva JJ, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1031-1041.
- World Health Organization. BMI classification. Disponible en: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). Accesado en marzo 2017.
- American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):S66-S76.
- American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*.2020;43(Suppl 1):S111-S134.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DS, Mechanick JJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College

- of Endocrinology Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23(Suppl 2): 1-87.
18. Unzek S, Popovic ZB, Marwick TH, Diastolic Guidelines Concordance Investigators. Effect of recommendations on interobserver consistency of diastolic function evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:460-467.
  19. Jensen MT, Sogaard P, Andersen HU, Bech J, Hansen TF, Galatius S, Jørgensen PG, Biering-Sørensen T, Møgelvang R, Rossing P, et al. Prevalence of systolic and diastolic dysfunction in patients with type 1 diabetes without known heart disease: the Thousand & 1 Study. *Diabetologia* 2014;57:672-680.
  20. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:114-120.
  21. Forteza J, Noris M. Visión crítica de las guías de función diastólica: verdades y mentiras. *RETIC* 2017; 6:7-12.
  22. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, Ijsselmuiden AJ, Schalkwijk CG, Bronzwaer JG, Diamant M, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: Importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation* 2008;117:43-51.
  23. Opdahl A, Remme EW, Helle-Valle T, Lyseggen E, Vartdal T, Pettersen E, Edvardsen T, Smiseth OA. Determinants of left ventricular early-diastolic lengthening velocity: independent contributions from left ventricular relaxation, restoring forces, and lengthening load. *Circulation* 2009;119:2578-2586.
  24. Anguera I, Magriña J, Setoain FJ, Esmatges E, Paré C, Vidal J, Azqueta M, García A, Grau JM, Vidal-Sicart S, et al. Bases anatomopatológicas de la disfunción ventricular latente en diabéticos insulino-dependientes. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:43-50.
  25. McNeill JH. Role of elevated lipids in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;31(Supl): 67-71.
  26. Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1994;17:633-639.
  27. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Lang RM, Otsuji Y. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardio* 2009;10:926-932.
  28. Gul K, Celebi AS, Kacmaz F, Ozcan OC, Ustun I, Berker D, Aydin Y, Delibasi T, Guler S, Barazi AO. Tissue Doppler imaging must be performed to detect early left ventricular dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Echocardio* 2009;10:841-846.
  29. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:300-305.
  30. Wai B, Patel SK, Ord M, MacIsaac RJ, Jerums G, Srivastava PM, Burrell LM. Prevalence, predictors and evolution of echocardiographically defined cardiac abnormalities in adults with type 1 diabetes: an observational cohort study. *J Diabetes Complications* 2014;28:22-28.
  31. Airaksinen J, Ikäheimo M, Kaila J, Linnaluoto M, Takkunen J. Impaired left ventricular filling in young female diabetics. An echocardiographic study. *Acta Med Scand* 1984;216:509-516.
  32. Yoldaş T, Örün UA, Sagsak E, Aycan Z, Kaya Ö, Özgür S, Karademir S. Subclinical left ventricular systolic and diastolic dysfunction in type 1 diabetic children and adolescents with good metabolic control. *Echocardiography* 2018;35:227-233.

# CASO CLÍNICO

## DEFICIENCIA AISLADA IDIOPÁTICA DE PROLACTINA

Angela Valencia-West<sup>1</sup>, Peter Gericke-Brumm<sup>2</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>3</sup>Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;19(1): 55-59

### RESUMEN

**Objetivo:** Presentar un caso de deficiencia de prolactina idiopática aislada.

**Caso Clínico:** Se trata de una paciente de 22 años con trastornos menstruales posparto. Informó una historia de embarazo espontáneo sin sangrado u otras complicaciones 3 años antes sin modificaciones en las mamas e incapacidad absoluta para amamantar durante el puerperio. Se encontró tejido mamario bilateral normal en el examen físico, y la evaluación ginecológica no mostró anomalías. Los resultados de las pruebas de hormonas sexuales, tiroideas y suprarrenales mostraron resultados normales. Los valores de prolactina fueron indetectables (menores de 2,8 ng/dL) en cuatro ocasiones con seis semanas de diferencia. La resonancia magnética no encontró tumores ni alteraciones estructurales de la hipófisis. Las pruebas con corticotropina y hormona liberadora de tirotrópina mostraron una respuesta normal para todas las hormonas, pero no para la prolactina. Los resultados de la prueba de estimulación con metoclopramida y clorpromazina tampoco produjeron cambios en las concentraciones séricas de la hormona. El análisis genético en busca de los cinco exones no identificó mutaciones.

**Conclusión:** La prolactina es esencial y funciona en la lactancia posparto, mientras que puede ser necesaria para la función ovárica normal. La mayoría de los casos de deficiencia de prolactina son secundarios a tumores pituitarios, cirugía u otros trastornos hipofisarios. La deficiencia de prolactina idiopática aislada es rara, su etiología es desconocida y sus manifestaciones clínicas aparecen en mujeres después del parto debido a la ausencia de lactogénesis puerperal.

**Palabras Clave:** Prolactina; deficiencia aislada de prolactina; hipófisis; diagnóstico.

## ISOLATED IDIOPATHIC PROLACTIN DEFICIENCY

### ABSTRACT

**Objective:** A case of isolated idiopathic prolactin deficiency is presented.

**Clinical case:** This is a 22-year-old female patient with postpartum menstrual disorders. She reported a history of spontaneous pregnancy without bleeding or other complications by 3 years earlier without breast modifications and absolute inability to breastfeed during the puerperium. Normal bilateral breast tissue was found on physical examination, and gynecological evaluation showed no abnormalities. Sexual, thyroid, and adrenal hormone test showed normal results. Prolactin values were undetectable (less than 2.8 ng/dL) on four occasions six weeks apart. Magnetic resonance imaging found no tumors or pituitary structural alterations. Tests with corticotropin and thyrotropin-releasing hormone showed a normal response for all hormones, but not for prolactin. The results of the simulation test with metoclopramide and chlorpromazine did not produce any changes in the serum concentrations

---

Artículo recibido en: Julio 2020 Aceptado para publicación en: Diciembre 2020

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. E-mail: sippenbauch@gmail.com

of the hormone either. Genetic analysis looking for all five exons did not identify mutations. months with marked improvement.

**Conclusion:** Prolactin is essential and performs in postpartum lactation, while it may be necessary for normal ovarian function. Most cases of prolactin deficiency are secondary to pituitary tumors, surgery or other pituitary disorders. Isolated idiopathic prolactin deficiency is rare, etiology is unknown, and its clinical manifestations appear in women after delivery due to the absence of puerperal lactogenesis.

**Keywords:** Prolactin; isolated prolactin deficiency; hypophysis; diagnosis.

---

## INTRODUCCIÓN

La prolactina es esencial para el desarrollo y crecimiento mamario, lactogénesis durante el embarazo, inicio y mantenimiento de la lactancia luego del parto, regulación de la función ovárica cíclica y desarrollo puberal<sup>1</sup>. El papel y la importancia fisiológica y clínica de esta hormona no han sido bien estudiados. No obstante, existe evidencia que su deficiencia posterior a hipofisectomía o por supresión farmacológica produce trastornos menstruales, infertilidad y alactogénesis puerperal<sup>2</sup>.

La deficiencia de prolactina es secundaria a la pérdida funcional de las células adenohipofisarias productoras de prolactina con disminución o ausencia de la hormona en suero. Esta puede ocurrir en asociación con otros defectos hormonales de la hipófisis anterior o de forma aislada secundaria a lesiones cerebrales traumáticas, neoplásicas, autoinmunes, infecciosas y/o vasculares<sup>3</sup>. La deficiencia aislada idiopática de prolactina es rara, su etiología es desconocida y sus manifestaciones clínicas aparecen en mujeres después del parto por ausencia de lactogénesis puerperal<sup>4</sup>. Se presenta un caso de deficiencia aislada idiopática de prolactina.

## CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 22 años quien fue referida a la consulta por alteraciones menstruales post-parto. Refería antecedentes

de embarazo espontáneo, sin hemorragia ni otras complicaciones hace 3 años, sin modificaciones mamarias y con incapacidad absoluta de amamantar durante todo el puerperio. La pubarquia y telarquia fueron a los 14-15 años de edad y la menarquía a los 16 años con ciclos menstruales irregulares tipo oligomenorreicos (ciclos que duraban 35-60 días y sangrado de 4-5 días). Negaba manifestaciones de hipopituitarismo, antecedentes personales de infecciones recurrentes, tuberculosis o enfermedades neoplásicas que pudieran afectar la hipófisis y familiares de alactogénesis, enfermedades autoinmunes o de neoplasias malignas.

En el examen físico el índice de masa corporal fue de 26,3 Kg/m<sup>2</sup> y se palpó tejido mamario bilateral normal. La evaluación ginecológica por palpación demostró que el útero estaba intrapélvico y ambos anexos estaban dentro de límites normales. El desarrollo del vello púbico fue consistente con la clasificación IV de Tanner. Los resultados de las pruebas del campo visual por perimetría automatizada fueron normales. El resto del examen físico estaba dentro de límites normales. La ecografía transvaginal confirmó que ambos ovarios (ovario derecho media 28 x 27 x 21 milímetros y el izquierdo 30 x 27 x 19 milímetros) y el útero (81 x 55 x 49 centímetros) eran de tamaño y forma normales.

Los resultados de las pruebas hormonales mostraron los siguientes resultados: hormona folículo estimulante 3,9 UI/L (valor normal de 3,5-12,5 UI/L, fase preovulatoria), hormonal

luteinizante 2,5 UI/L (valor normal 2,5–12,5 UI/L, fase preovulatoria), cortisol matutino 495 mmol/L (valor normal 171–585 mmol/L), hormona tiroestimulante 3,0 mUI/L (valor normal 0,4–4,4 mUI/L), T4 libre 15 ng/dL (normal, 8–22 ng/dL), estradiol 45 pg/mL (valor normal superior a 45 pg/mL) y factor de crecimiento tipo I similar a la insulina 18,6 nmol/L ajustados para la edad y sexo (valor normal 9–33 nmol/L). Los valores de prolactina fueron no detectables (valor normal de 2,8–29,2 ng/mL) en cuatro ocasiones con seis semanas de diferencia. Las concentraciones séricas de parathormona, transferrina, fosfatasa alcalina, albúmina, hierro, calcio y fósforo estaban dentro de límites normales. Las concentraciones séricas de progesterona fueron de 12,3 ng/ml (valor normal mayor de 10 ng/mL), lo que indicaba fase lútea media y función ovárica normal.

La resonancia magnética no demostró tumoraciones ni alteraciones estructurales y la hipófisis no presentaba alteraciones. La evaluación de tolerancia glucosada mostró resultados normales. La prueba de estimulación con corticotropina (250 mcg) demostró respuesta normal. Los resultados de la prueba de estimulación hipofisaria con hormona liberadora de tirotrópina (500 picogramos) indicaron aumento de los valores de hormona folículo estimulante, luteinizante y tiroestimulante sin modificaciones de las concentraciones de prolactina, las cuales fueron bajas y no superaron los valores previos. Los resultados de la prueba con metoclopramida intravenosa (10 mg) no demostraron aumento de las concentraciones séricas de prolactina (concentraciones no detectables antes y después de la prueba). La administración de clorpromazina intramuscular (50 mg) tampoco produjo cambios en las concentraciones séricas. El resultado de la determinación de anticuerpos anti-tiroideos (anticuerpos antitiroglobulina < 2 IU/mL y anticuerpos microsomales < 35 UI/mL) fue negativo.

El análisis del ADN de los cinco exones de la prolactina no identificó mutaciones. En vista de los hallazgos se realizó el diagnóstico de deficiencia aislada de prolactina. No se realizaron

pruebas para determinación de anticuerpos contra prolactina.

## DISCUSIÓN

La prolactina es importante para el desarrollo y crecimiento de las glándulas mamarias, lactogénesis durante el embarazo, inicio y mantenimiento de la lactancia después del parto. Por lo tanto, parece que la alteración de la lactogénesis es consecuencia de su ausencia<sup>3</sup>. Un gran número de los casos de hipoprolactinemia son secundarios a tumores, cirugías u otras patologías hipofisarias en las cuales también están afectadas otras hormonas. La deficiencia aislada idiopática de prolactina es rara, generalmente es detectada en forma accidental y se manifiesta clínicamente como falta de lactogénesis puerperal. Existen informes de alrededor de 10 casos reportados y solo uno de estos casos presentó desarrollo mamario anormal<sup>4,5</sup>. En la paciente de este caso las manifestaciones clínicas fueron de alactogénesis puerperal con desarrollo normal del tejido mamario.

El crecimiento y diferenciación de las glándulas mamarias está controlada por factores de crecimiento y hormonas<sup>1,6</sup>. La morfogénesis en modelos animales muestra que la formación de los brotes terminales durante la pubertad está dirigida por estrógenos y factores de crecimiento epidérmico, crecimiento similar a la insulina 2 y de crecimiento transformante beta<sup>1</sup>. La prolactina actúa en la fase de ramificación ductal y formación de yemas alveolares. Los ratones que carecen de prolactina muestran crecimiento normal y desarrollan un árbol ductal normal. Sin embargo, los conductos no desarrollan estructuras lobulares por lo que estos ratones son completamente incapaces de amamantar<sup>7</sup>.

Existe desacuerdo sobre la posible relación entre la deficiencia aislada de prolactina y sus efectos sobre la fase lútea del ciclo ovárico<sup>8</sup>. El papel de la prolactina al inicio de la pubertad parece diferir entre humanos y animales, ya que existe evidencia de retraso de la pubertad de ratas con hipoprolactinemia<sup>9</sup>. La disminución de

las concentraciones de prolactina inducida por bromocriptina produce alteraciones en la síntesis de progesterona en mujeres normales y acorta la fase lútea en mujeres con hiperprolactinemia<sup>10</sup>. No obstante, algunos estudios han demostrado que solo son necesarias pequeñas cantidades de prolactina para la producción normal de progesterona<sup>2</sup>. Otros estudios indican que mujeres con concentraciones subnormales lograron embarazos sin intervención médica<sup>10</sup>, como se observó en este caso. Se ha descrito que la concentración sérica mínima para el desarrollo y función del cuerpo lúteo normal es cercana a 3 ng/mL<sup>11</sup>.

También se ha informado de aparición familiar de deficiencia aislada idiopática de transmisión genética<sup>12</sup>. Algunas instancias han sido atribuidas a mutaciones dominantes y recesivas del gen para el factor de transcripción pituitaria (POU1F1) que es crítico para la diferenciación de somatotrofos, tirotrofos y lactotrofos<sup>13</sup>. Sin embargo, se ha demostrado recientemente que la mutación del gen PROP1 puede causar deficiencia de gonadotropina además de deficiencia de somatotropina, hormona tiroestimulante y prolactina<sup>14</sup>. Por lo tanto, la mutación menor o parcial de estos genes puede estar asociada con la aparición de deficiencia aislada de prolactina. Evidencia adicional parece indicar que la alactogénesis puerperal familiar y la deficiencia de prolactina pueden ser inducidas por mecanismos alternativos, como enfermedades autoinmunes o inflamatorias. Existen informes que proporcionan evidencia de presencia de anticuerpos contra un subconjunto de células productoras de prolactina<sup>5</sup>. En este caso solo se pudieron realizar el estudios parciales de mutaciones genéticas, sin embargo, la paciente carecía de antecedentes familiares de alactogénesis y negaba condiciones adquiridas que pudiesen relacionarse con la aparición de la condición.

El diagnóstico de deficiencia aislada idiopática puede establecerse por bajas concentraciones séricas de prolactina, junto a la ausencia de respuesta a la administración de la hormona liberadora de tirotrópina o medicamentos antidopaminérgicos. Las pruebas de función hipofisaria y las concentraciones séricas de las

otras hormonas hipofisarias deben permanecer dentro de límites normales y mostrar una respuesta normal a las pruebas de estimulación<sup>5</sup>. En el presente caso las concentraciones de prolactina fueron indetectables al momento del diagnóstico y las pruebas de estimulación con metoclopramida no produjeron modificaciones en los valores séricos de prolactina, mientras que las demás hormonas respondieron adecuadamente.

Los diagnósticos diferenciales de la deficiencia aislada idiopática de prolactina son las causas de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, que representan la mayoría de los casos, por causas adquiridas y genéticas. Estas condiciones pueden observarse en patologías de la hipófisis anterior, incluidas lesiones vasculares (necrosis isquémica del síndrome de Sheehan), tumores hipofisarios o paraselares (principalmente adenoma y craneofaringioma no secretores), afecciones inflamatorias (hipofisitis y sarcoidosis) e infecciones (tuberculosis)<sup>2</sup>. Las deficiencias combinadas también aparecen en defectos genéticos de las proteínas G subyacentes y en los factores de transcripción POU1F1, PROP1, LHX3, LHX4, HESX1 y OTX2, que dirigen la diferenciación del linaje de los lactotrofos. El pseudohipoparatiroidismo puede también estar asociado con esta condición, pero las concentraciones séricas normales de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina sérica, junto a la ausencia de deformidades musculoesqueléticas, permiten descartar esta condición<sup>2,3</sup>. No obstante, en este caso la paciente solo mostró alteración de las concentraciones de prolactina, sin alteraciones del resto de hormonas hipofisarias y sin evidencia de alteración de estas hormonas luego de las pruebas de estimulación específicas.

El tratamiento de esta condición es difícil. Algunos investigadores han propuesto el tratamiento con agentes antidopaminérgicos. Estos fármacos inhiben la acción de la dopamina, principal inhibidor de la prolactina. Pero es necesario que las células secretoras estén intactas para aumentar la secreción<sup>3</sup>. Las pacientes con alteraciones menstruales y deficiencia aislada idiopática de prolactina pueden ser tratadas con citrato de

clomifeno<sup>15</sup>. Sin embargo, es probable que esta condición no tenga impacto significativo en la fertilidad, aun con alteraciones ovulatorias<sup>11</sup>.

## CONCLUSIÓN

La deficiencia aislada idiopática de prolactina es una condición rara. El papel de la prolactina en la ovulación humana no está claro, pero su papel dominante es la lactogénesis durante el embarazo y la lactancia después del parto. El reconocimiento de esta condición proporciona información sobre algunos casos de alactogénesis, así como la importancia de medir las concentraciones séricas de prolactina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berryhill GE, Trott JF, Hovey RC. Mammary gland development--It's not just about estrogen. *J Dairy Sci* 2016;99:875-883.
- Kauppila A. Isolated prolactin deficiency. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997;6:31-33.
- Douchi T, Nakae M, Yamamoto S, Iwamoto I, Oki T, Nagata Y. A woman with isolated prolactin deficiency. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:368-370.
- Callejas L, Berens P, Nader S. Breastfeeding failure secondary to idiopathic isolated prolactin deficiency: report of two cases. *Breastfeed Med* 2015;10:183. doi: 10.1089/bfm.2015.0003.
- Iwama S, Welt CK, Romero CJ, Radovick S, Caturegli P. Isolated prolactin deficiency associated with serum autoantibodies against prolactin-secreting cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3920-3925.
- Russo J, Russo IH. Development of the human breast. *Maturitas* 2004;49:2-15.
- Naylor MJ, Lockfeer JA, Horseman ND, Ormandy CJ. Prolactin regulates mammary epithelial cell proliferation via autocrine/paracrine mechanism. *Endocrine* 2003;20:111-114.
- Mukherjee A, Murray RD, Columb B, Gleeson HK, Shalet SM. Acquired prolactin deficiency indicates severe hypopituitarism in patients with disease of the hypothalamic-pituitary axis. *Am J Endocrinol (Oxf)* 2003;59:743-748.
- Kawagoe S, Hiroi M. Further evidence that prolactin controls the prepubertal sexual development in the female rat. *Gynecol Obstet Invest* 1989;27:197-200.
- Parsanezhad ME, Alborzi S, Namavar Jahromi B. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of bromocriptin in clomiphene-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal prolactin level. *Arch Gynecol Obstet* 2004;269:125-129.
- Saito T, Tojo K, Oki Y, Sakamoto N, Matsudaira T, Sasaki T, Tajima N. A case of prolactin deficiency with familial puerperal alactogenesis accompanying impaired ACTH secretion. *Endocr J* 2007;54:59-62.
- Zargar AH, Masoodi SR, Laway BA, Shah NA, Salahudin M. Familial puerperal alactogenesis: possibility of a genetically transmitted isolated prolactin deficiency. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:629-631.
- Halász Z. Genetic background of inherited multiple pituitary hormone deficiency. Mutations of PROP1 gene in Hungary. *Orv Hetil* 2011;152:221-232.
- Zhang H, Wang Y, Han L, Gu X, Shi D. A large deletion of PROP1 gene in patients with combined pituitary hormone deficiency from two unrelated Chinese pedigrees. *Horm Res Paediatr* 2010;74:98-105.
- Falk RJ. Isolated prolactin deficiency: a case report. *Fertil Steril* 1992;58:1060-1062.

# HIPERPARATIROIDISMO INDUCIDO POR LITIO

Angela Valencia-West<sup>1</sup>, Peter Gericke-Brumm<sup>2</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>3</sup>Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;19(1): 61-66

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir un caso de hiperparatiroidismo inducido por litio.

**Caso Clínico:** Paciente femenina de 62 años de edad referida para evaluación de hipercalcemia persistente. Refería diagnóstico de trastorno bipolar tratado con litio durante 10 años. Negaba síntomas de hiperparatiroidismo. El examen físico estuvo dentro de los límites normales. Las pruebas de laboratorio demostraron concentraciones séricas elevadas de calcio y parathormona. La densitometría ósea estaba disminuida. La tomografía computarizada mostró lesión paratiroidea izquierda de aproximadamente 5 milímetros. La gammagrafía con sestamibi con tecnecio-99m mostró retención de isótopos en el polo inferior izquierdo de la glándula tiroides. Todos estos hallazgos llevaron a la posibilidad diagnóstica de hiperparatiroidismo inducido por litio. Se suspendió el tratamiento y se inició el uso de calcimiméticos, pero después de 2 meses, debido a una recaída del trastorno psiquiátrico fue sometida a paratiroidectomía. Durante el postoperatorio, las concentraciones séricas de calcio y parathormona volvieron a la normalidad. Se reanudó el tratamiento con litio para controlar los síntomas psiquiátricos.

**Conclusión:** El litio es un tratamiento efectivo para algunas condiciones psiquiátricas. Uno de los efectos secundarios es sobre las glándulas paratiroides y puede causar exacerbación del hiperparatiroidismo preexistente o causar función alterada de la parathormona, lo que lleva a la hiperplasia paratiroidea. La prevalencia de la enfermedad multiglandular es alta y no existe consenso sobre el tratamiento específico y la reanudación del litio. En casos de hipercalcemia no controlada o fracaso del tratamiento médico, se debe realizar la paratiroidectomía.

**Palabras Clave:** Hiperparatiroidismo; Litio; hipercalcemia; parathormona; tratamiento.

## LITHIUM-INDUCED HYPERPARATHYROIDISM

### ABSTRACT

**Objective:** To describe a case of lithium-induced hyperparathyroidism.

**Clinical case:** A 62-year-old female patient who was referred for evaluation of persistent hypercalcemia. She reported a diagnosis of bipolar disorder treated with lithium for 10 years. She denied symptoms of hyperparathyroidism. The physical examination was within normal limits. Laboratory tests demonstrated elevated serum calcium and parathormone concentrations. Bone densitometry was decreased. Computed tomography showed a left parathyroid lesion of approximately 5 millimeters. Technetium-99m sestamibi scintigraphy showed isotope retention in the lower-left pole of the thyroid gland. All of these findings led to the diagnostic possibility of lithium-induced hyperparathyroidism. The treatment was suspended and the use of calcimimetics was started,

---

Artículo recibido en: Agosto 2020 Aceptado para publicación en: Enero 2021

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. E-mail: sippenbauch@gmail.com

but after 2 months, due to a relapse of the psychiatric disorder, she underwent parathyroidectomy. During postoperative period, serum calcium and parathormone concentrations returned to normal. Lithium treatment was resumed to control psychiatric symptoms.

**Conclusion:** Lithium is an effective treatment for some psychiatric conditions. One of the side effects is on the parathyroid glands, and can cause exacerbation of pre-existing hyperparathyroidism or cause impaired parathormone suppression, leading to parathyroid hyperplasia. The prevalence of the multiglandular disease is high and there is no consensus on the specific treatment and resumption of lithium. In cases of uncontrolled hypercalcemia or failure of medical treatment, a parathyroidectomy must be performed.

**Keywords:** Hyperparathyroidism; Lithium; hypercalcemia; parathormone; treatment.

## INTRODUCCIÓN

El litio es altamente efectivo e importante en la estabilización del estado de ánimo en pacientes con trastornos afectivos unipolares, bipolares, depresión recurrente y comportamiento agresivo o automutilante. Su mecanismo de acción sigue siendo controvertido, pero algunas investigaciones sugieren que atraviesa la barrera hematoencefálica e inhibe la síntesis de noradrenalina y serotonina<sup>1</sup>. El litio, como un catión monovalente elemental, tiene cierta similitud estructural con el calcio y puede interactuar con receptores proteicos<sup>2</sup>.

El hiperparatiroidismo inducido por litio (HIL) es una complicación relativamente poco frecuente que ocurre en aproximadamente 4,3 a 6,3% de los pacientes tratados, la mayoría durante más de 10 años<sup>2</sup>. Estudios in vitro han demostrado que el litio puede estimular en forma directa la secreción de parathormona (PTH) y aumentar la masa celular de las glándulas paratiroides, llevando a hiperplasia o adenomas solitarios o múltiples; sin embargo, no está claro si el tratamiento inicia la condición o desvela un estado de hiperparatiroidismo subyacente<sup>3</sup>. Aunque la asociación es ampliamente reconocida, existe escasa información sobre el correcto manejo clínico y terapéutico. Se presenta un caso de hiperparatiroidismo inducido por litio.

## CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 62 años de edad

quien fue remitida a la consulta de endocrinología para evaluación por hipercalcemia persistente. La paciente refería diagnóstico de trastorno bipolar a la edad de 37 años tratado con litio, más recientemente a dosis de 900 mg/día y con concentraciones en rango terapéutico, durante 10 años. Negaba dolor óseo difuso, cefalea, fatiga excesiva, letargo ó cualquier otro signo / síntoma sugestivo de hiperparatiroidismo. Refería menopausia natural a los 47 años. También negaba episodios de nefrolitiasis, así como consumo de alcohol, tabaco, fármacos o drogas recreativas y antecedentes personales o familiares de neoplasias.

El examen físico estaba dentro de límites normales con un índice de masa corporal de 29,3 Kg/m<sup>2</sup>. No se encontraron tumoraciones ni linfadenopatías en el cuello. La presión arterial fue de 150/90 mm/Hg y frecuencia cardiaca de 90 latidos por minuto. Los análisis de hematología, orina, fosfatasa alcalina, hormonas tiroideas, funcionalismo hepático y renal, velocidad de sedimentación globular y nitrógeno ureico fueron normales. Las pruebas de laboratorio demostraron concentraciones séricas de calcio de 13 mg/dL (valor normal de 8,4–10,2 mg/dL), fósforo 2,1 mg/dL (valor normal de 2,0–4,0 mg/dL), albúmina sérica: 4,0 g/dL (valor normal 3,2–5,5 g /dL), creatinina 0,8 mg/dL (valor normal de 0–1,0 mg/dL) y PTH de 256 pg/dL (valor normal de 15–60 pg/dL). Los valores de calciuria en 24 horas fueron de 310 mg/día (valor normal 100–320 mg/día) y microalbuminuria de 7,6 mg/24h (valor normal menor de 30 mg/día). Las concentraciones de 25-hidroxivitamina D y 1,25-dihidroxi-vitamina D estaban también normales. Las concentraciones

séricas de electrolitos fueron: sodio 139 mmol/L (valor normal 135-146 mmol/L) y potasio 4,8 mmol/L (3,5-5,1 mmol/L). Las concentraciones séricas de litio estaban dentro de límites normales. La densitometría ósea mostró valores de T-score disminuidos en antebrazo (-2,0), cuello del fémur (-2,0) y columna vertebral (-1,3). Con estos datos, se realizó el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. Aunque el diagnóstico era evidente desde el punto de vista bioquímico, el antecedente del uso de litio indicaba la necesidad de realizar estudios de localización de posibles alteraciones paratiroides.

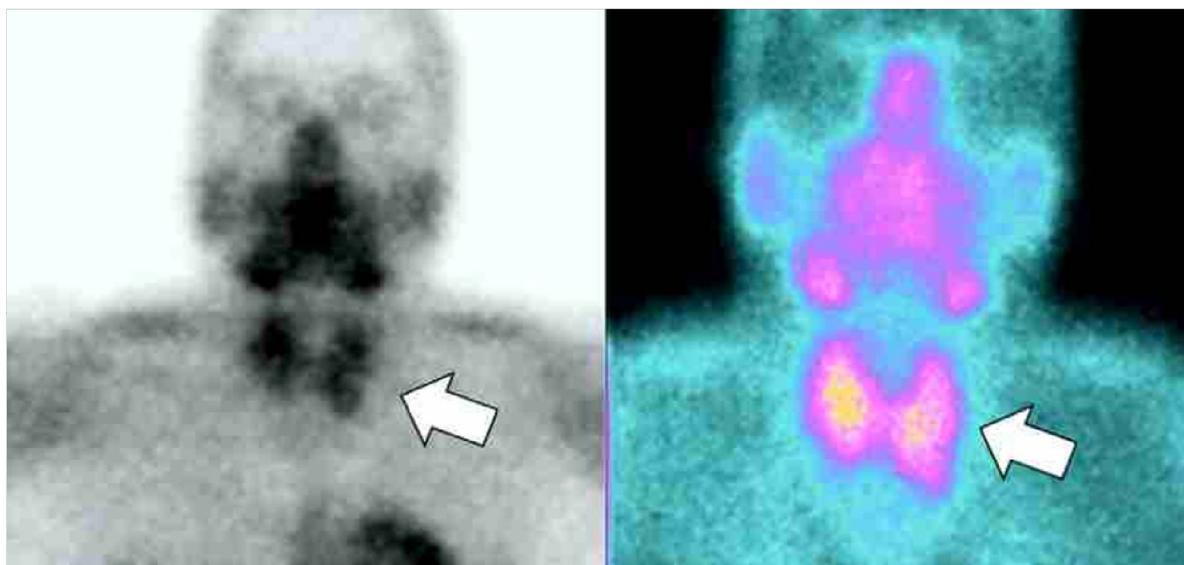
La tomografía computarizada de la región cervical mostró lesión paratiroides izquierda de aproximadamente 5 milímetros sin evidencia de glándulas del lado derecho. Para intentar delimitar en forma precisa la lesión, fue realizada la exploración por gammagrafía con tecnecio-99m sestamibi, la cual mostró retención de isótopos en el polo inferior izquierdo de la glándula tiroides (figura 1). La ecografía renal no reveló alteraciones anatómicas. Todos estos hallazgos llevaron a la posibilidad diagnóstica de HIL.

Después de consultar con el servicio de psiquiatría, el tratamiento con litio fue suspendido e inició

el uso de cinacalcet (30 mg dos veces al día) en un intento de revertir los efectos del tratamiento psiquiátrico sobre las glándulas paratiroides. No obstante, el tratamiento con calcimiméticos fue suspendido luego de 2 meses debido a que el control no fue óptimo y el trastorno psiquiátrico había recaído en ese período. Las opciones terapéuticas fueron discutidas con la paciente y familiares decidiendo el tratamiento quirúrgico.

Durante la cirugía se observó la tumoración paratiroides izquierda, realizándose paratiroidectomía subtotal con resección de las glándulas paratiroides superior e inferior izquierda, inferior derecha y 2/3 de la glándula paratiroides superior derecha, la cual estaba normal dejándola en su lugar. Las concentraciones de PTH fueron 206 pg/dL y 85 pg/dl antes y después de la resección quirúrgica de la lesión, respectivamente. La cirugía concluyó sin complicaciones.

La evaluación histopatológica del tumor paratiroides demostraba proliferación de células uniformes con núcleos ovalados, cromatina nuclear abundante citoplasma claro y ligeramente eosinofílico sin signos de malignidad. El resto del material extirpado correspondía a las glándulas extirpadas y reportó solo hiperplasia. Los



**Figura 1.** Imagen de gammagrafía con tecnecio-99m sestamibi que muestra retención de isótopos en el polo inferior izquierdo de la glándula tiroides.

hallazgos confirmaron el diagnóstico de adenoma paratiroideo.

Durante el postoperatorio mediato, las concentraciones séricas de calcio (8,6 mg/dL) y PTH (23 mg/dl) regresaron a la normalidad. No obstante, debido a que la condición psiquiátrica presentó deterioro y no pudo ser controlada con otros esquemas terapéuticos, el tratamiento con litio tuvo que reanudarse luego de 3 meses de la cirugía, a dosis de 600 mg/día. Durante los 12 meses siguientes las concentraciones de calcio y PTH han permanecido dentro de límites normales. La condición psiquiátrica ha permanecido estable y la paciente acude a seguimiento regular por consulta externa.

## DISCUSIÓN

El HIL es la principal causa de hipercalcemia en estos pacientes<sup>4</sup>. Diferentes estudios han señalado que la prevalencia oscila entre 4,3 y 6,3% de los pacientes tratados, siendo superior a la prevalencia de hiperparatiroidismo en la población general. La proporción estimada de mujeres a hombres es de 4:1<sup>5</sup>. La distribución sistémica del fármaco afecta a las cuatro glándulas paratiroides por igual, sin embargo, la tasa de enfermedad paratiroidea multiglandular varía entre 27 y 75%<sup>2</sup>. El aumento de las concentraciones de PTH asociado a normocalcemia puede persistir meses incluso después de la conclusión del tratamiento<sup>3</sup>.

La etiología del HIL parece deberse a menor sensibilidad de las células paratiroides al calcio, ya que el litio actuaría como antagonista del receptor sensor de calcio alterando la respuesta de la parathormona<sup>6</sup>. Esto lleva a cambios en el ajuste inhibitorio de PTH y a concentraciones mayores de calcio sérico, aumentando el umbral necesario para suprimir la secreción de la hormona. También es capaz de inducir la fosforilación de la proteína quinasa C, un factor clave en las reacciones intracelulares, interfiriendo la producción intracelular de inositol trifosfato, a través de una inhibición específica de la enzima inositol monofosfatasa. El efecto final podría ser el resultado de un desequilibrio entre

activación débil a nivel del receptor e inhibición fuerte de las vías de señalización intracelular. Este hecho puede apoyar la hipótesis de que el litio aumenta las vulnerabilidades preexistentes de enfermedad paratiroidea en lugar de actuar de forma independiente<sup>7,8</sup>.

En pacientes asintomáticos, el HIL es diagnosticado con frecuencia después del descubrimiento incidental de hipercalcemia. La mayor incidencia lineal acumulativa puede estar asociada con la duración del tratamiento con litio y las manifestaciones pueden ocurrir hasta 5 meses después de suspender el tratamiento<sup>9</sup>. En casos sintomáticos, el esqueleto y los riñones son los principales órganos afectados. Los efectos renales del tratamiento pueden durar meses o años. Algunos pacientes pueden desarrollar debilidad muscular proximal asociada con atrofia neuropática de fibras musculares tipo 2 que afecta principalmente a las extremidades inferiores. Otro grupo de pacientes puede presentar síntomas neuropsiquiátricos inespecíficos, que van desde disminución de la atención y de la capacidad de concentración hasta depresión severa<sup>10</sup>.

Las características más comunes del HIL incluyen: baja excreción urinaria de calcio y ausencia de nefrolitiasis, excreción normal de monofosfato de adenosina cíclica urinaria y concentraciones plasmáticas normales de fosfato inorgánico. La paciente de este caso presentaba hipercalcemia con concentraciones normales de fosfatos séricos y calcio urinario, lo cual es acorde con el tratamiento a largo plazo con litio. Es importante estar alerta ante la posibilidad de HIL si aparece un cuadro de delirio en pacientes tratados con litio<sup>9</sup>.

Dada la alta tasa de enfermedad paratiroidea multiglandular, es importante considerar que la alta sensibilidad de la gammagrafía para la detección de adenomas paratiroides disminuye en estos pacientes (97% comparado con 61%)<sup>1,6</sup>. La ecografía paratiroidea como modalidad diagnóstica también tiene baja sensibilidad (40%) incluso en pacientes con adenomas tiroideos<sup>6</sup>. Una herramienta útil para el diagnóstico en estos pacientes es la tomografía computarizada 4D, que

analiza los cambios de las estructuras anatómicas para localizar el cuadrante correcto de la lesión paratiroidea con sensibilidad del 76 a 80% y especificidad del 80 a 90%<sup>11</sup>. Otras técnicas de imágenes de medicina nuclear, aunque están disponibles, no han sido probadas en pacientes con esta condición<sup>12</sup>. La exploración quirúrgica puede ser necesaria en muchos casos en los que los estudios radiológicos son imprecisos<sup>3,6</sup>.

Los pacientes asintomáticos o levemente hipercalcémicos son más adecuados para la terapia médica y en los casos donde la hipercalcemia y el hiperparatiroidismo son más graves, es necesaria la cirugía. Además, la sintomatología de HIL es variable y disminuye o mejora por sí sola, aunque en algunos casos este periodo de mejoría es variable<sup>9</sup>. Los casos asintomáticos sin criterios quirúrgicos pueden ser tratados de manera conservadora. Las recomendaciones incluyen determinación de calcio sérico cada 6 meses, calcio y creatinina urinaria cada 12 meses y monitoreo de la densidad mineral ósea (incluido radio distal, un sitio importante del hueso cortical) cada 1 - 3 años<sup>8</sup>.

El tratamiento médico es útil en casos de pacientes sintomáticos no aptos o que rechazan la cirugía. Este manejo incluye el uso de calcimiméticos y evitar los diuréticos, particularmente las tiazidas, consumo de mayor cantidad de líquidos, deambulación, moderación del consumo de calcio dietético y evitar el uso de suplementos de calcio o vitamina D<sup>10</sup>. Los calcimiméticos están indicados en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario, pero, aunque parece ser una alternativa prometedora a la cirugía, su papel en el tratamiento del HIL no está claramente definido. La activación del receptor sensor de calcio por los calcimiméticos reduce tanto la secreción de PTH como la hiperplasia de las glándulas, antagonizando los efectos del litio. Sin embargo, no funciona en todos los casos<sup>13</sup>.

En los pacientes con HIL que no puedan abandonar el tratamiento con litio, así como aquellos casos en que la condición persiste luego de discontinuar el fármaco, las indicaciones quirúrgicas son similares

a las del hiperparatiroidismo primario, aunque no están estrictamente definidas. La recomendación general es que todos los pacientes con indicaciones deben ser sometidos a paratiroidectomía<sup>2</sup>. Puede reservarse como tratamiento de segunda línea en casos de HIL resistente o después del resurgimiento del hiperparatiroidismo luego de la interrupción del tratamiento con calcimiméticos. La resección de la mayoría de las glándulas es curativa en cerca del 90% de los casos<sup>14</sup>. La principal complicación es el hipoparatiroidismo permanente. La mayoría de los pacientes experimentan hipocalcemia postoperatoria leve y transitoria, pero solo aquellos con enfermedad esquelética extensa pueden desarrollar hipocalcemia prolongada secundaria a la desmineralización<sup>10</sup>.

Aún no está claro si el HIL causa hiperplasia de cuatro glándulas o promueve el crecimiento de adenomas paratiroideos preexistentes<sup>9</sup>. Es necesario tener cuidado al seleccionar el tratamiento quirúrgico, debido a la heterogeneidad de las lesiones observadas en el HIL<sup>1</sup>. Los resultados de la cirugía a largo plazo son pobres, con un porcentaje de recidivas alrededor de 42%, lo que sugiere que algunos casos de adenoma paratiroideo son en realidad enfermedad paratiroidea multiglandular no diagnosticada. Esto también puede estar asociado con la duración del tratamiento<sup>15</sup>.

Algunos pacientes pueden presentar adenomas, que parecen corresponder a tumores paratiroideos que aparecen de forma independiente, por lo tanto, la mayoría de estos casos son glándulas hiperfuncionantes. Además, continuar el tratamiento con litio puede ser un factor de riesgo para la aparición de adenomas al estimular la multiplicación de las células paratiroideas<sup>7</sup>. Para aquellos casos que presentan hiperplasia generalizada, el tratamiento quirúrgico suele ser la resección de la mayoría de tejidos paratiroideos, como ocurrió en esta paciente.

La evidencia indica que detener el tratamiento con litio en cualquier caso con hipercalcemia o aumento de las concentraciones de PTH puede controlar la afección paratiroidea, en especial

en aquellos pacientes tratados por largo tiempo<sup>9</sup>. La interrupción puede mejorar la sintomatología endocrina, pero el riesgo de recaída de la patología psiquiátrica aumenta hasta 28 veces<sup>6</sup>. Se debe tener en cuenta el riesgo de recaída de los síntomas psiquiátricos después de suspender el tratamiento y es necesario aconsejar de forma adecuada a los pacientes. Las decisiones de diagnóstico y tratamiento deben ser individualizadas según la situación particular de cada caso<sup>3,6</sup>.

## CONCLUSIÓN

El HIL es relativamente común en pacientes con trastorno bipolar y tratados durante más de 10 años. El tratamiento puede favorecer el desarrollo de hiperplasia y adenomas de las glándulas paratiroides. La fisiopatología de esta condición es incierta, pero parece estar asociada tanto a exacerbación de hiperparatiroidismo preexistente como a enfermedad multiglandular. El manejo es un desafío. La interrupción del tratamiento es difícil y no lleva a normalización de las concentraciones séricas de calcio y PTH en algunos casos. La paratiroidectomía puede ser curativa, pero en algunos casos puede ser útil el tratamiento con calcimiméticos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ibrahim Y, Mohamed SE, Deniwar A, Al-Qurayshi ZH, Kandil E. Lithium-associated hyperparathyroidism: a pooled analysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2015;77:273-280.
- Broome JT, Solorzano CC. Lithium use and primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2011;17 Suppl 1:31-35.
- Kandil E, Dackiw AP, Alabbas H, Abdullah O, Tufano AP, Tufano RP. A profile of patients with hyperparathyroidism undergoing lithium therapy for affective psychiatric disorders. *Head Neck* 2011;33:925-927.
- Mallette LE, Khouri K, Zengotita H, Hollis BW, Malini S. Lithium treatment increases intact and midregion parathyroid hormone and parathyroid volume. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:654-660.
- Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2015;400:887-905.
- Saunders BD, Saunders EF, Gauger PG. Lithium therapy and hyperparathyroidism: an evidence-based assessment. *World J Surg* 2009;33:2314-2323.
- Shapiro HI, Davis KA. Hypercalcemia and "primary" hyperparathyroidism during lithium therapy. *Am J Psychiatry* 2015;172:12-15.
- Kuman Tunçel Ö, Akdeniz F, Özbek SS, Kavukçu G, Ünal Kocabaş G. The Effects of lithium on calcium and parathormone levels: A cross-sectional study with healthy controls. *Turk Psikiyatri Derg* 2019;30:163-171.
- Oberger Marques JV, Moreira CA. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020;34:101514.doi: 10.1016/j.berh.2020.101514.
- Siyam FF, Deshmukh S, Garcia-Touza M. Lithium-associated hyperthyroidism. *Hosp Pract (1995)* 2013;41:101-104.
- Kedarisetty S, Fundakowski C, Ramakrishnan K, Dadparvar S. Clinical value of Tc99m-MIBI SPECT/CT versus 4D-CT or US in management of patients with hyperparathyroidism. *Ear Nose Throat J* 2019;98:149-157.
- Bossert I, Chytiris S, Hodolic M, Croce L, Mansi L, Chiovato L, Mariani G, Trifirò G. PET/CT with 18F-Choline localizes hyperfunctioning parathyroid adenomas equally well in normocalcemic hyperparathyroidism as in overt hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2019;42:419-426.
- Sloand JA, Shelly MA. Normalization of lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism with cinacalcet hydrochloride. *Am J Kidney Dis* 2006;48:832-837.
- Liu ME, Qiu NC, Zha SL, Du ZP, Wang YF, Wang Q, Chen Q, Cen XX, Jiang Y, Luo Q, et al. To assess the effects of parathyroidectomy (TPTX versus TPTX+AT) for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2017;44:353-362.
- Norlén O, Sidhu S, Sywak M, Delbridge L. Long-term outcome after parathyroidectomy for lithium-induced hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2014;101:1252-1256.

# Instrucciones a los autores

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

## PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

El manuscrito debe ser preparado en computadora, escrito en español, en hojas tamaño carta a espacio de 1,5, con letra times y tamaño 12.

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

**Resumen:** Elaborado con un máximo de 250 palabras, debe reflejar de forma clara y precisa el contenido del artículo. La estructura del resumen depende del tipo de artículo. A continuación, **Palabras clave:** de 3 a 10. Todos los trabajos deben incluir el resumen en inglés (Abstract).

**Revisión bibliográfica:** La estructura del resumen debe ser continua, narrativa. Los trabajos de revisión bibliográfica tendrán títulos y subtítulos acordes con el contenido. Se recomienda una extensión máxima de 20 páginas. Incluir como máximo 60 referencias bibliográficas.

**Artículo original:** Se recomienda una extensión máxima de 15 páginas. **Resumen:** Objetivos, métodos, resultados, conclusiones. **Introducción:** Se describen los fundamentos y objetivos del trabajo. **Materiales y Métodos:** Señalar tipo de trabajo, diseño, muestra, descripción del procedimiento utilizado, de los métodos analíticos y estadísticos aplicados. Los estudios en humanos deben ir acompañados con la carta de aceptación ética del comité de investigación; los realizados con animales de laboratorio deben indicar si se han seguido las normas respecto al uso y cuidados de los mismos. **Resultados:** No repetir en el texto todos los datos incluidos en tablas y figuras. **Discusión y conclusiones:** Evitar afirmaciones no contrastadas y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos. **Referencias Bibliográficas.**

**Caso clínico:** Se recomienda una extensión máxima de 10 páginas. **Resumen:** Objetivos, caso clínico y conclusiones. **Introducción:** Intención o motivo de la presentación del caso. **Caso Clínico:** Descripción con datos del paciente, motivo de consulta, enfermedad actual, antecedentes personales y familiares pertinentes, datos positivos al examen físico, de laboratorio y de imagenología; diagnóstico planteado, tratamiento y evolución. **Discusión y conclusiones:** Destacar la importancia de la presentación del caso y evitar afirmaciones y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos. **Referencias Bibliográficas.**

**Artículo Especial:** La estructura del resumen debe ser continua, narrativa. Debe ser estructurado con títulos y subtítulos acordes con el contenido. Incluir como máximo 60 referencias bibliográficas. Se recomienda una extensión máxima de 20 páginas.

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

**Elaboración de Tablas:** Deben ser autoexplicatorias, suplementar pero no duplicar el texto y presentarse en páginas

separadas. Deben enumerarse con números romanos y tener un título breve y claro; debe indicarse claramente la base de las medidas relativas (porcentajes, tasas, índices) cuando estas se utilizan. Cada columna debe contener un encabezado corto; todos los símbolos y abreviaciones utilizadas tienen que estar claramente definidas al pie de la tabla. La significancia estadística se denotará con los siguientes símbolos: \*, \*\*, † ‡. Las llamadas a notas al pie de la tabla se harán mediante letras colocadas como exponentes ("voladitos"), en orden alfabético; no se utilizarán con este propósito cifras, asteriscos ni ningún otro símbolo. No trazar líneas internas horizontales o verticales en las tablas. NO se deben aplicar efectos de sombra, 3D, plantillas predefinidas con color de Power Point o Word.

**Ilustraciones (figuras):** Gráficos, diagramas y fotografías, deben agregar información y no duplicarla. Se numeran con números arábigos y la leyenda se coloca en la parte inferior. Se identifica la fuente si se ha tomado de otra publicación. Las figuras enviarlas en formato jpg o jpeg, si son descargadas de internet deben tener un resolución mayor a 300 dpp o dpi, El límite máximo de tablas más figuras no debe exceder de ocho.

**Abreviaturas y símbolos:** La primera vez que aparezcan en el texto deben estar precedidas por el término completo al que se refieren. Se expresarán en español excepto cuando correspondan a denominación internacional.

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

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

**Artículo de revista:** Apellidos e iniciales del nombre de los 10 primeros autores, et al ó y col, si son más de 10. Título del artículo, título abreviado de la revista; año; volumen y páginas inicial - final. Ejem: Brownie C, Habicht JP, Cogill B. Comparing indicators of health and nutritional status. *Am J Epidemiol* 1986;124:1031-1035.

**Artículo de revista en internet:** Apellidos e iniciales del nombre de los 10 primeros autores, et al ó y col, si son más de 10. Título del artículo. Título abreviado de la revista [Internet] y año. [Fecha de consulta]; volumen: páginas inicial - final. Disponible en: URL del artículo. Ej: Vitoria JC, Bilbao JR. Novedades en enfermedad celíaca. *An Pediatr [Internet]* 2013 [accesado 14 Feb 2013];78:1-5. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403312003815>.

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

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

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

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

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

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

## PRESENTACIÓN Y ENVÍO

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

## PROCESO EDITORIAL

Todos los manuscritos enviados a la revista son revisados inicialmente por el Comité Editor el cual, acusará recibo del mismo, informará de su evaluación y se reserva el derecho de aceptar, modificar o rechazar cualquier trabajo. Los trabajos serán evaluados a ciegas por una terna arbitral. Para ello se recurre a evaluadores nacionales o internacionales, preferiblemente externos al comité editor de la revista. Los autores tienen la posibilidad de sugerir como posibles árbitros hasta 2 nombres de expertos en el área relacionada con el manuscrito. El comité editor se reserva el derecho de hacer correcciones tendientes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista.

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

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

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