

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

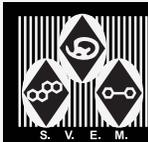
Volumen 21 número 3: septiembre-diciembre 2023 ISSN:1690-3110



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.*

EDITORA DE PRODUCCIÓN

Dra. Lilia Uzcátegui de Saughi. *Universidad 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 Cardiometaabólicos 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. Belinda Hómez. *Centro Médico Paraíso, Zulia-Venezuela.*

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

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 2021-2023.

PRESIDENTE:

Roald Gómez.

VICEPRESIDENTA:

Isabela Feo La Cruz.

SECRETARIA:

Mercedes Santomauro.

TESORERA:

Marilyn Cordero.

1er. VOCAL:

Anselmo Palacios.

2do. VOCAL:

Imperia Brajkovich.

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:** Cuatrimestral
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:** \$ 20
Precio anual institucional: \$ 15

EDICIÓN **Diagramación y montaje:** Lic. Martha L. Lleras M.
Correo electrónico: martha.lleras@gmail.com

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

Contenido

Editorial

- PRESENTE Y FUTURO DE LA REVISTA.** 122
Gabriela Arata-Bellabarba, Mariela Paoli.

Revisión

- EFFECTOS DE LAS DIETAS RICAS EN PROTEÍNAS SOBRE LA SALUD.** 125
Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.

Originales

- ENFERMEDAD CARDIOMETABÓLICA COMO FACTOR DE RIESGO DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES COVID-19 HOSPITALIZADOS EN EL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA.** 136
Juan Rivadeneira, Mariela Paoli, Roald Gómez-Pérez.

- ÍNDICE CINTURA / TALLA COMO PREDICTOR DE FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DE LA CIUDAD DE MÉRIDA, VENEZUELA.** 147
Cindy Claribel Coto Méndez, Nolis Camacho-Camargo, Mariela Paoli de Valeri.

Casos Clínicos

- HIPERCALCEMIA SEVERA ASOCIADA A SARCOIDOSIS EXTRA-PULMONAR.** 159
Elisabeth La Rotta-Nuñez, Eduardo Reyna-Villasmil.

- TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTRO-ENTERO-PANCREÁTICOS EN PEDIATRÍA. UN RARO E INTERESANTE HALLAZGO INCIDENTAL.** 165
Daniel Morales, María E Velásquez, Néstor Villegas Issa, Lisette Palma.

- HIPOGLUCEMIA SEVERA SECUNDARIA A HEMANGIOPERICITOMA MENÍNGEO METASTÁSICO.** 171
María Pérez-Finol, Eduardo Reyna-Villasmil.

- INSTRUCCIONES A LOS AUTORES.** 178

Contents

Editorial

- PRESENT AND FUTURE OF THE JOURNAL.** 122
Gabriela Arata-Bellabarba, Mariela Paoli.

Review

- EFFECTS OF PROTEIN-RICH DIETS ON HEALTH.** 125
Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.

Original

- CARDIOMETABOLIC DISEASE AS A RISK FACTOR FOR SEVERITY AND MORTALITY IN COVID-19 PATIENTS HOSPITALIZED IN THE AUTONOMOUS INSTITUTE HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA.** 136
Juan Rivadeneira, Mariela Paoli, Roald Gómez-Pérez.

- WAIST/HEIGHT INDEX AS A PREDICTOR OF CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE CITY OF MÉRIDA, VENEZUELA.** 147
Cindy Claribel Coto Méndez, Nolis Camacho-Camargo, Mariela Paoli de Valeri.

Clinical Case

- SEVERE HYPERCALCEMIA ASSOCIATED WITH EXTRA PULMONARY SARCOIDOSIS.** 159
Elisabeth La Rotta-Nuñez, Eduardo Reyna-Villasmil.

- GASTRO-ENTERO-PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS IN PEDIATRICS. A RARE AND INTERESTING INCIDENTAL FINDING.** 165
Daniel Morales, María E Velásquez, Néstor Villegas Issa, Lisette Palma.

- SEVERE HYPOGLYCEMIA SECONDARY TO METASTATIC MENINGEAL HEMANGIOPERICYTOMA.** 171
María Pérez-Finol, Eduardo Reyna-Villasmil.

- INSTRUCTIONS TO AUTHORS.** 178

PRESENTE Y FUTURO DE LA REVISTA.

Gabriela Arata-Bellarbarba, Mariela Paoli.

Comité Editor de la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(3): 122-124

Habiéndose cumplido 20 años del inicio de nuestra revista, se consideró oportuno hacer una evaluación de su trayectoria en función de los objetivos planteados en su inicio. Tomando en cuenta esos resultados y las actuales condiciones académicas, socioeconómicas y políticas por las que atraviesa nuestro país, es necesario hacer una reflexión sobre cuál puede ser el futuro de la revista para los próximos años.

En el año 2003 se dieron las condiciones adecuadas para convertir el Boletín de la SVEM en una Revista arbitrada: La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, órgano oficial de Divulgación Científica de la Sociedad, cuyo principal objetivo es promover la excelencia y la educación estimulando y facilitando la divulgación de conocimientos actualizados, los resultados de los trabajos de investigación y de las experiencias clínicas en el área endocrino - metabólica.

Durante este periodo la revista se ha hecho presente en el escenario científico nacional e internacional; ha mantenido una periodicidad constante y ha cumplido con los estándares requeridos por los sistemas que contribuyen a la difusión y evaluación de la literatura científica tales como Revencyt, Latindex, Saber ULA y Redalyc.

Durante todos estos años, la revista ha promovido la divulgación y la educación a través de editoriales, revisiones actualizadas, trabajos originales,

casos clínicos y guías especiales. Las actividades científicas realizadas por los especialistas en esta área han sido evaluadas y publicadas, y las comunicaciones científicas presentadas en el Congreso de la SVEM, se han publicado en los números correspondientes.

Se presenta a continuación, cuantitativamente, un pequeño resumen de lo publicado en la revista, agrupado en periodos de 5 años.

Como se puede observar en la columna de editoriales, en cada quinquenio se han publicado 15, ya que la revista publica un editorial en cada número y como es una publicación cuatrimestral, son 3 números anuales, se ha mantenido la periodicidad.

En relación con el número de revisiones bibliográficas publicadas, el número máximo se alcanzó en el primer quinquenio, un promedio de 5 revisiones anuales, sin embargo, a partir del año 2008 el número ha ido paulatinamente descendiendo. Para escribir una revisión es indispensable estar actualizado y tener gran experiencia en el tema a tratar. En el país, ha habido una gran salida de profesionales muy bien formados académicamente, una restricción significativa para el intercambio con centros especializados de otros países y una reducción muy importante en el aporte económico a centros de investigación y asistencia hospitalaria.

Periodo	Editoriales	Revisiones	Originales	Casos Clínicos	Artículos Especiales
2003-2007	15	25	17	12	3
2008-2012	15	24	23	7	9
2013-2017	15	22	32	14	15
2018-2022	15	19	26	15	1

Artículo recibido en: septiembre 2023. **Aceptado para publicación en:** noviembre 2023.

Dirigir correspondencia a: Gabriela Arata de Bellabarba. **Email:** gabrielaarata60@gmail.com

Por otra parte, la situación de inestabilidad del país conduce a una gran desconfianza que se refleja, en parte, en el número cada vez menor de trabajos recibidos desde el exterior. Sin embargo, al mismo tiempo, se observa gran participación de especialistas y residentes de los diferentes postgrados en actualizaciones, jornadas y programas on line, así como una actividad constante de la SVEM sobre los diferentes temas de la especialidad. Sería importante que se pudieran plasmar estas experiencias en diferentes artículos de revisión para nutrir nuestra Revista.

En relación con los trabajos originales y los casos clínicos, el número se ha mantenido relativamente constante desde que se inició la revista, pero recientemente, con una gran mayoría de artículos provenientes de los propios miembros de los diferentes Comités, lo cual no favorece la evaluación de la Revista ante los diferentes índices de referencias científicas.

En resumen, es preocupante el futuro de la revista, ya que es evidente que no se ha podido aumentar la cantidad de artículos a publicar, lo cual significa que no hemos podido crecer y, por tanto, se debe analizar lo que deberíamos hacer para el porvenir de la revista.

Desde el punto de vista económico, la SVEM siempre ha apoyado su total producción; todos los miembros de los diferentes comités, que han participado activamente en su edición, y los árbitros que han colaborado en la evaluación de los trabajos, lo han hecho totalmente “ad honorem”. El problema no es económico.

Un extenso y excelente análisis sobre la situación de la investigación venezolana en ciencias de la salud¹, vista desde sus publicaciones, muestra que a finales del siglo pasado y el primer quinquenio de este siglo, sucede en el país el máximo apogeo de flujo de graduados hacia el exterior, para su formación de quinto nivel, los cuales, regresaron al país, se incorporaron a universidades y centros de investigación aplicando tecnologías de punta en la investigación nacional, y así la producción científica proveniente de las principales universidades públicas alcanza sus máximos niveles.

Actualmente, todos los indicadores muestran que el sistema científico venezolano está en caída libre. La crisis en la que está sumido éste sistema es consecuencia de políticas públicas erradas e inadecuadas, contrarias al sentido común y a la praxis internacional. Se promovió activamente el clientelismo, se rechazó la excelencia, se glorificó la mediocridad, se redujo drásticamente el presupuesto para las universidades, centros y laboratorios de investigación, iniciándose la migración o fuga nunca imaginada de profesionales altamente calificados. El resultado: una disminución del 37% en las publicaciones.

Estamos convencidos de que durante estos años, todos hemos hecho lo posible para alcanzar los objetivos propuestos, sin embargo no hemos podido acceder a indicadores internacionales como el SCImago Institutions Rankings, Scopus, entre otros, y en los sistemas nacionales de difusión estamos en el límite de aceptación. La situación condujo incluso al cierre de la Plataforma Scielo de Venezuela, dificultando aún más la difusión de las revistas científicas nacionales.

Según los datos publicados por de Scimago Institutions², una institución que realiza una evaluación de universidades y otras instituciones centradas en la investigación, la Universidad Central de Venezuela y la Universidad de Los Andes han venido disminuyendo su ranking desde el año 2009. Según SCImago IBER, el cual se presenta como un ranking con información sobre el desempeño de la investigación, la innovación y el impacto social de las instituciones iberoamericanas, Venezuela es el país de Iberoamérica que ha tenido una reducción continua en su producción científica.

El análisis y la evaluación de la situación actual tienen como objetivo mostrar la necesidad de realizar un gran esfuerzo de parte de toda la comunidad científica para continuar desarrollando estrategias que mejoren la cantidad y la calidad de los resultados de la investigación.

Dada la trayectoria de nuestra Revista, todo el esfuerzo realizado y los logros alcanzados a pesar de las dificultades, los animamos a producir y

enviar artículos para su publicación, que pueden ser: artículos de revisión de algún tema que se deseen profundizar; artículos originales como trabajos de prevalencia o tipo casos-controles con resultados obtenidos en muestras seleccionadas de nuestra población que ofrecen mayor conocimiento sobre algunas patologías, generan nuevas interrogantes y van creando líneas de investigación; artículos de casos clínicos de interés para la especialidad que contribuyan a la formación de los nuevos especialistas y a mantenernos al día; y, de igual manera, son bienvenidos artículos especiales sobre guías o pautas de prevención, diagnóstico y tratamiento de patologías específicas de los diferentes Servicios y Postgrados de Endocrinología y Metabolismo.

Desde el Comité Editor estamos en la mejor disposición, apostando por la continuidad y progreso de la revista, “está en cada uno de nosotros contribuir al crecimiento y el futuro de la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo”.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Requena J, Caputo C, Apitz R, Soyano A, Vargas D. La investigación venezolana en ciencias de la salud vista desde sus publicaciones. *Gac Méd Caracas* 2018;126:246-265.
2. Scimago Institutions Rankings. Assessing universities and other research-focused institutions 2023. Accesado en septiembre 2023. Disponible en: www.scimagoir.com.

EFFECTOS DE LAS DIETAS RICAS EN PROTEÍNAS SOBRE LA SALUD.

Jorly Mejia-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

¹Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. ²Servicio de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(3): 125-135

RESUMEN

Las dietas ricas en proteínas (DRP) son cada vez más populares entre las personas sanas, ya que reducen el peso corporal, mejoran la composición corporal al reducir el tejido adiposo y preservan la masa muscular. En pacientes con diferentes patologías permitiría mejorar el control metabólico y evitar posibles complicaciones. El consumo de altas cantidades de proteínas reduce la ingesta calórica, modulando la saciedad a través de señales complejas que incluyen la liberación de sustancias peptídicas en el tracto gastrointestinal y, tanto aminoácidos como metabolitos, en la sangre. Entre ellas se encuentran el péptido-1 similar al glucagón, la leptina, la colecistoquinina y el péptido YY, que reducen el apetito, mientras que la ghrelina lo aumenta. Estos proporcionan información al sistema nervioso central sobre el estado energético. Además, factores como la termogénesis inducida por la dieta y el aumento de la gluconeogénesis y la cetogénesis hepáticas contribuyen a estos efectos. Aunque no se ha demostrado que la ingesta elevada de proteínas sea peligrosa en individuos sanos, la ingesta prolongada de proteínas puede asociarse a problemas metabólicos y clínicos, como la pérdida ósea, y puede ser perjudicial para individuos con patologías hepáticas o renales. El objetivo de esta revisión es evaluar los efectos de las DRP sobre la salud.

Palabras clave: Dietas ricas en proteínas; ingesta de proteínas; proteínas; salud.

EFFECTS OF PROTEIN-RICH DIETS ON HEALTH.

ABSTRACT

Protein-rich diets (PRD) are becoming more popular among healthy people since they reduce body weight, improve body composition by reducing fat tissue, and preserve muscle mass. In patients with different pathologies, it would allow for improving metabolic control and avoiding potential complications. The consumption of high amounts of protein reduces caloric intake by modulating satiety through complex signals, including the release of peptide substances in the gastrointestinal tract and both amino acids and metabolites into the blood. Among these are glucagon-like peptide-1, leptin, cholecystokinin, and peptide YY, which reduce appetite, while ghrelin increases it. These provide information to the central nervous system about energy status. Moreover, factors such as diet-induced thermogenesis and increased hepatic gluconeogenesis and ketogenesis contribute to these effects. Although high protein intake has not been shown to be dangerous in healthy individuals, long-term protein intake may be associated with metabolic and clinical problems, such as bone loss, and may be detrimental to individuals with hepatic or renal pathologies. The aim of this review was to evaluate the effects of PRD on health.

Keywords: Protein-rich diets; protein intake; protein; health.

INTRODUCCIÓN

La nutrición humana es parte de la prevención y el tratamiento de la obesidad, así como de en-

fermedades asociadas, principalmente diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares¹. Los beneficios y posibles riesgos de algunas dietas, como la mediterránea, son conocidos

Artículo recibido en: enero 2023. Aceptado para publicación en: septiembre 2023.

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

relativamente bien. No obstante, otras estrategias dietéticas tienen bases científicas débiles y resultados ambiguos, ya que la mayoría están basadas en hipótesis y suposiciones sobre sus efectos en la salud humana, aunque son utilizados activamente por la población con el propósito de perder peso.

Hace dos décadas, la recomendación principal para perder peso era disminuir la ingesta dietética de grasas. Pero en la actualidad el patrón dietético más popular es la dieta rica en proteínas (DRP)². No obstante, las preguntas sobre la cantidad de proteína considerada como óptima permanecen abiertas. Los factores fisiológicos que determinan la cantidad de proteína diaria que debe ser consumida incluyen la tasa de absorción gastrointestinal de los aminoácidos (la cual varía de 1,3 a 10 g por hora dependiendo de la fuente), capacidad hepática para formar urea y tasa de excreción urinaria de urea^{2,3}. El objetivo de esta revisión es evaluar los efectos de las dietas ricas en proteínas sobre la salud.

GENERALIDADES DE LA INGESTA DE PROTEÍNAS

Existen tres métodos para medir su ingesta diaria de proteínas: porcentaje del total de calorías diarias, cantidad absoluta (g por día) y estimado sobre el peso corporal (g por Kilogramos de peso corporal por día). Cada opción tiene ventajas y dificultades. El porcentaje de proteína en el valor total de energía diaria es fácil de calcular. Sin embargo, este método no es utilizado de forma universal y en pacientes con regímenes dietéticos hipo- o hiper-calóricos su uso es controversial. En el primer caso, la cantidad de proteína diaria puede resultar insuficiente para cubrir las necesidades fisiológicas y en el segundo caso puede ser excesiva e incluso tóxica. Una situación similar ocurre cuando la cantidad de proteína es cuantificada en gramos (g). Las personas con diferentes pesos tendrán diferentes necesidades proteicas. Por lo tanto, la forma óptima es el cálculo individualizado en g por Kilogramo de peso corporal por día bajo la supervisión médica³.

Aparte de la cantidad de proteínas, su origen también es clave. Existen varias clasificaciones

de calidad⁴. La puntuación de aminoácidos digeribles indispensables (DIAAS por sus siglas en inglés) permite evaluar el valor nutricional de las proteínas dietéticas, considerando la fuente y contenido de aminoácidos esenciales. Se calcula como la relación entre la cantidad (miligramos) de aminoácido esencial digerible en 1 g de proteína y la cantidad (miligramos) del mismo aminoácido en 1 g de proteína de control. El puntaje puede tener valores por debajo de 100%, y en ciertas circunstancias, valores por encima del mismo⁵. La proteína animal, rica en aminoácidos esenciales, es de mayor calidad, mientras que las proteínas vegetales (exceptuando la soja) son más bajas⁶.

Según el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, la dosis de proteína para un sujeto sin cargas musculares es 0,8 g/Kg/día⁷. Para algunos sujetos esta norma puede variar. Por ejemplo, los sujetos con gran desarrollo muscular necesitan mayor ingesta de proteínas. Para compensar la pérdida de masa muscular asociada al envejecimiento, la dosis diaria de proteínas en ancianos debe ser de al menos 1,0 - 1,3 g/Kg/día. A partir de los 50 años y en sujetos con enfermedades agudas o crónicas (excepto en pacientes con patologías renales y hepáticas), las necesidades dietéticas de proteínas aumentan a 1,2 -1,5 g/Kg/día^{8,9}. Es importante recordar que el consumo excesivo de proteínas (igual o superior a 5 g/Kg/día, común en atletas y culturistas), puede superar la capacidad hepática de conversión de nitrógeno en urea y ser un riesgo potencial para la salud a cualquier edad³.

Algunas investigaciones han propuesto que las necesidades diarias de consumo de proteína en sujetos con peso normal deberían revisarse. Un estudio sugirió que la ingesta de 2 a 2,5 g/Kg/día de proteínas sería suficiente para cubrir las necesidades fisiológicas, contribuiría al control del peso y no tendría efectos adversos tóxicos¹⁰. Otra investigación propuso que la cantidad óptima de ingesta de proteína debía ser de 1,5 a 2,0 g/Kg/día³. Otras organizaciones han propuesto valores entre 1,2 - 2,0 g/Kg/día¹¹.

Debido a que las opiniones de los investigadores e instituciones difieren en la cantidad recomendada

de ingesta diaria de proteínas, el concepto de DRP tampoco está claro. Diversas fuentes consideran que una dieta alta en proteínas debe tener entre 27% y 68% del contenido calórico producto de las proteínas, lo que se traduce que debería alcanzar entre 90 y 284 g/día o 1,2 - 4,4 g/Kg/día^{12,13}.

TIPOS MÁS POPULARES DE DIETAS RICAS EN PROTEÍNAS

El tipo de DRP más popular en la última década es la dieta Dukan, que incluye 4 fases¹⁴. Durante las dos primeras fases se logra disminución de peso corporal y en las dos siguientes se estabilizan los resultados. El requisito antes de comenzar el proceso es determinar el peso real y para su cálculo debe considerarse sexo, edad, peso máximo y mínimo de por vida, peso deseado, antecedentes familiares de obesidad, densidad mineral ósea y número de embarazos (en mujeres). El valor resultante es el peso verdadero que se puede mantener durante mucho tiempo sin restricciones dietéticas, molestias físicas y emocionales. A pesar de la gran selección de DRP y su gran popularidad entre quienes desean reducir el peso corporal, es importante recordar que aumentar la proporción de proteínas en la dieta puede tener consecuencias negativas para la salud.

La piedra angular del método es los 100 alimentos permitidos, que incluye 68 alimentos (carne magras, pescados, mariscos, proteínas vegetales y productos lácteos bajos en grasa), 32 vegetales y salvado de avena. La actividad física también es parte de cada una de las fases y deben individualizarse. El requerimiento mínimo es caminata diaria más la actividad que los pacientes elijan (ejercicios aeróbicos, ciclismo, natación, baile, fitness). Las etapas incluyen¹⁴:

- **Fase I – Ataque:** La pérdida de peso rápida se logra por el consumo de los 68 productos de proteína animal en cantidades ilimitadas. También es necesario beber de 6 a 8 vasos de agua al día, ya que el consumo de grandes cantidades de proteínas produce aumento de las concentraciones de cetonas, que son excretadas en la orina. Además, el salvado

de avena es un componente obligado como fuente de fibra e hidratos de carbono. Como actividad física, se recomienda caminar en un modo cómodo individual. Los factores que determinan la duración de esta fase son la edad y peso que se debe perder. Si el objetivo es disminuir el peso corporal en menos de 5 Kilogramos, esta fase toma 1 - 2 días, si son de 6 a 13 Kilogramos, de 3 - 5 días y si son más de 14 Kilogramos hasta 7 días.

- **Fase II – Alternancia:** El objetivo de esta etapa es disminuir en forma gradual el peso corporal hasta alcanzar el objetivo deseado. Es necesario realizar el consumo de productos en días alternos: días de proteínas animales cuando solo son permitidos productos proteicos de origen animal y días de proteínas vegetales, durante los cuales pueden consumir 32 tipos de vegetales. Los días de proteínas animales son alternados con los días de proteínas vegetales en la misma proporción. Por ejemplo, 1/1 significa 1 día de proteínas animales, luego 1 día de proteínas vegetales. La pérdida de peso es gradual (promedio de 500 g cada 3 días), principalmente debido al tejido adiposo. La actividad física es caminar a paso ligero durante al menos 30 minutos al día.
- **Fase III – Consolidación:** La tarea principal es mantener el objetivo de peso corporal alcanzado durante la fase de alternancia. Los 100 alimentos permitidos son la base de la dieta, mientras que se van añadiendo alimentos hipercalóricos. Durante la semana, se recomienda introducir diariamente un nuevo grupo de productos, lo cual permite mantener la motivación a largo plazo. La duración depende de la cantidad de kilogramos de peso que desee perder el paciente (la pérdida de peso estimada en este periodo es de aproximadamente 450 g cada 10 días). La recomendación es caminar a paso ligero durante al menos 30 minutos al día como actividad física.
- **Fase IV – Estabilización:** Está permitido comer lo que el paciente desee, siguiendo 3

reglas simples: a) un día de consumo solo de proteínas cada semana; b) 20 minutos de caminata todos los días y evitando el uso de ascensores y escaleras mecánicas y, c) 3 cucharadas de salvado de avena al día.

La dieta Agatston (o Dieta South Beach) está basada en alimentos de bajo índice glucémico, con absorción intestinal lenta y menos fluctuaciones en las concentraciones séricas de glucemia e insulina. Las proteínas constituyen alrededor del 39% de las calorías diarias y se sugiere el consumo de productos naturales¹⁵. Consta de 3 fases:

- **Fase I:** restricción marcada de carbohidratos y solo está permitido el consumo de carnes magras, mariscos, queso, huevos y nueces.
- **Fase II:** se introducen pequeñas cantidades de alimentos con un índice glucémico bajo (algunas verduras y frutas, pan y pasta integrales, productos lácteos y líquidos bajos en grasa).
- **Fase III:** pueden consumirse casi todos los alimentos, a excepción de carbohidratos de fácil digestión.

La dieta de la Zona tiene una proporción de proteínas / grasas / carbohidratos de 30% / 30% / 40%, favoreciendo los alimentos con índice glucémico bajo y grasas monoinsaturadas. Los productos son agrupados en bloques según el contenido de macronutrientes. Cada comida principal consta de 3 a 5 bloques, y refrigerios de un solo bloque. Sus limitaciones son la necesidad de calcular constantemente las proporciones y el consumo diario de gran cantidad de vegetales¹⁵.

La dieta Stillman es también una DRP, ya que las proteínas constituyen 64% de las calorías diarias (4,3 g/Kg/día) y solo 2% del aporte energético son carbohidratos. Dadas las estrictas restricciones dietéticas (solo permite carnes magras, pescados, huevos y quesos elaborados con leche desnatada), es útil durante cortos períodos y bajo supervisión médica¹⁵.

EFFECTOS DE LAS DIETAS RICAS EN PROTEÍNAS

Obesidad

La ventaja de las DRP es que la pérdida de peso que producen es principalmente de tejido adiposo, sin efectos significativos sobre la cantidad de masa muscular¹⁶. Dos estudios, el primero de 12 semanas y el segundo de 6 meses de duración, todos los participantes siguieron dietas con 0,8 g/Kg/día y 1,2-1,4 g/Kg/día de consumo de proteínas, respectivamente. En ambos grupos se observó disminución del índice de masa corporal. No obstante, en el segundo estudio se observó aumento de la masa muscular^{13,17}.

Una investigación analizó el efecto combinado de la DRP y el ejercicio sobre los cambios en la composición corporal. Los participantes consumieron 2,4 g/Kg/día de proteína durante 4 semanas, mientras que el grupo de control ingirió 1,2 g/Kg/día de proteína. Ambos grupos realizaron entrenamiento de alta intensidad 3 veces por semana y caminaron 10.000 pasos al día. Al final del estudio, el índice de masa corporal de todos los participantes disminuyó en forma significativa. Sin embargo, al analizar la composición corporal, el grupo con mayor ingesta de proteínas presentó una mayor pérdida de tejido adiposo¹⁸.

Otra ventaja propuesta de la DRP es la saciedad temprana y prolongada comparada con otros regímenes dietéticos, lo que contribuye a la pérdida de peso y a la comodidad de las personas¹⁹. Utilizando la escala analógica visual, herramienta estándar para medir las sensaciones subjetivas de dolor, hambre y saciedad, se ha demostrado que la saciedad es significativamente mayor en sujetos que consumían DRP (60%) comparado con aquellos sujetos que consumían dietas con menos cantidades de proteínas (19%)²⁰.

La sensación de hambre resulta de la interacción de dos grupos de sustancias: anorexígenos, que suprimen el apetito, y orexígenos que tienen el efecto opuesto. Los principales anorexígenos son

la colecistoquinina (CCK), el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), el péptido YY (PYY) y la leptina. Entre los orexígenos, la ghrelina tiene un papel importante^{19,21}. La ingesta de proteínas parece controlar el apetito al modificar la relación entre anorexígenos / orexígenos. Los aminoácidos estimulan la secreción de CCK, GLP-1 y PYY en el intestino delgado²¹. La CCK estimula la contracción vesicular y la liberación de enzimas pancreáticas. Además, aumenta la sensación de saciedad modificando la transmisión de señales por el nervio vago al tronco encefálico²². La administración intravenosa de dosis fisiológicas de CCK produce disminución de la cantidad de comida ingerida y una sensación de saciedad más rápida²³.

La GLP-1 y PYY producen efectos similares a través del nervio vago^{3,22}. Diferentes estudios han demostrado que la administración intravenosa de PYY en dosis similares a las concentraciones postprandiales disminuye el apetito²³. Además, el PYY bloquea la expresión del ARNm del neuropéptido Y (NPY) y del péptido relacionado con el agutí (AgRP) en el hipotálamo, lo cual lleva a mejoras en la tolerancia glucosada, acelera la termogénesis y disminuye la cantidad de tejido adiposo blanco^{21,24}. Se ha demostrado que los sujetos obesos presentan disminuciones cuantitativas del PYY²³.

El GLP-1 retrasa el vaciamiento gástrico, contribuyendo a la sensación de saciedad duradera²⁵. Se han hecho esfuerzos para recrear este efecto en fármacos para intentar inducir la pérdida de peso, pero la vida media corta (1 a 3 minutos) secundaria a la acción de la enzima dipeptidil peptidasa IV, limita la utilidad clínica de esta sustancia²⁶.

A diferencia de las sustancias anorexigénicas, las concentraciones de ghrelina disminuyen luego de la ingesta de proteínas, activando las neuronas NPY y AgRP en el núcleo arqueado, provocando señales para aumentar la ingesta calórica y reducir el gasto energético^{27,28}. La leptina tiene el efecto contrario, actuando a través de fosfoinositol 3-quinasa y el transductor de señal y activador de la transcripción 3³.

Los carbohidratos tienen el efecto supresor más fuerte, pero corto, sobre la producción de ghrelina, mientras que las grasas y las proteínas producen disminuciones pequeñas, pero más duraderas. Un estudio demostró que posterior a comidas con alto contenido proteico, la sensación de saciedad es mayor y la concentración postprandial de ghrelina disminuye en forma significativa comparado con comidas isocalóricas ricas en carbohidratos refinados²⁹. Esta respuesta específica de la ghrelina a la ingesta de macronutrientes solo es observada en personas con peso normal, mientras que este efecto desaparece casi por completo en sujetos obesos^{30,31}.

Las DRP y bajas en carbohidratos promueven la gluconeogénesis hepática para mantener las concentraciones plasmáticas de glucemia en rangos normales, lo que también contribuye a lograr la saciedad. La disminución de las concentraciones plasmáticas de glucemia aumenta las concentraciones del péptido y revierte la hipoglucemia. En respuesta a la ingesta de proteínas, aumenta la formación de cuerpos cetónicos (especialmente beta-hidroxibutirato), lo que también contribuye a la supresión del apetito³².

Otro posible mecanismo de pérdida de peso causado por la DRP es la termogénesis inducida por la dieta (DIT). El acto de comer provoca aumento temporal del gasto energético, asociado al procesamiento de los nutrientes (digestión, absorción, transporte y almacenamiento). Los valores de DIT son más elevados para las proteínas (alrededor de 15% – 30%), seguidos de los carbohidratos (cerca del 5% – 10%) y las grasas (alrededor de 0% – 3%)³³. El gasto de energía era 297 kJ/día mayor en individuos que consumían DRP (36% de las calorías diarias) comparado con los sujetos cuyas dietas eran altas en carbohidratos y grasas³².

Estos efectos dependen tanto de la cantidad de proteínas como de la composición cualitativa. Entre los aminoácidos, la leucina tiene el mayor efecto inhibitorio sobre la ingesta de alimentos y efectos estimulantes sobre la síntesis de proteínas musculares^{22,34}. Esta actúa desactivando la proteína

cinasa activada por AMP (AMPK) y estimulando la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) en el hipotálamo. Estos procesos reducen la expresión de NPY y AgRP, al tiempo que aumentan la liberación del péptido anorexigénico proopiomelanocortina, que en conjunto producen la sensación de saciedad^{22,35}. Otro efecto importante de la leucina es la regulación de la actividad mTOR en los músculos esqueléticos, aumentando la síntesis de proteínas musculares, lo que conduce a mejor control del peso a largo plazo³⁶.

Diabetes Mellitus Tipo 2

Un metaanálisis de 18 estudios demostró que el aumento de la proporción de proteínas dietéticas en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 está asociado con disminución marcada en los valores de hemoglobina glucosilada³⁷. No obstante, los efectos sobre el sistema cardiovascular son mixtos. Un estudio comparó la presión arterial en dos grupos de pacientes: el primer grupo con DRP y el segundo con dieta estándar; los pacientes del primer grupo mostraron disminución tanto de la presión arterial diastólica como sistólica comparado con los valores basales, mientras que las cifras de presión arterial del segundo grupo permanecieron sin cambios después de 8 semanas³⁸. Estos resultados fueron confirmados por otro estudio posterior³⁹. Sin embargo, otros autores no han encontrado cambios en la presión arterial en sujetos que consumen DRP⁴⁰.

Tanto la cantidad como el origen de la proteína deben ser consideradas. Algunos estudios sugieren que el consumo de carnes rojas está asociado a resultante cardiovascular adversa en diabéticos⁴¹. Una investigación demostró que la DRP (30% de las calorías diarias) disminuye la inflamación crónica y mejora la sensibilidad a la insulina y mejora el control glucémico. Sin embargo, esos efectos positivos solo son evidentes en dietas con predominio de proteínas vegetales⁴². Otros estudios que analizaron los efectos de dietas con diferentes contenidos proteicos sobre diferentes parámetros del perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de alta y baja densidad) son heterogéneos⁴⁰.

Los datos sobre los efectos de la DRP sobre la función renal en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 son escasos y contradictorios. Un estudio comparó los efectos de dos dietas (22 % y 10 % de las calorías diarias provenientes de proteínas, respectivamente) sobre la tasa de filtración glomerular (TFG) y la severidad de la albuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria. Luego de 3 semanas, los valores en el primer grupo no presentaron cambios, mientras que la dieta baja en proteínas produjo disminuciones significativas de la TFG y la albuminuria⁴¹. No obstante, otros estudios no lograron demostrar cambios en TFG, microalbuminuria, aclaramiento de creatinina, concentraciones séricas de creatinina y urea en sujetos con regímenes dietéticos con diferente contenido proteico⁴⁰.

Tampoco existe evidencia sólida sobre si el origen de la proteína afecta la función renal en diabéticos tipo 2. Por ejemplo, una investigación demostró que la TFG permanecía estable independientemente del tipo de proteína en la dieta⁴². Los resultados de un metaanálisis demostraron que el consumo de proteínas vegetales estaba asociado a menor riesgo de desarrollar complicaciones en sujetos diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2⁴³.

Sistema cardiovascular

Las dudas sobre los efectos de la nutrición óptima sobre las enfermedades cardiovasculares siguen abiertas. Los estudios sobre los potenciales efectos de las DRP sobre las concentraciones séricas de elementos del perfil lipídico muestran resultados mixtos^{37,44}. Además, no existe consenso sobre cuál tipo de proteína (animal o vegetal) es preferible. El consumo predominantemente de proteína vegetal (principalmente de soja) lleva a disminución pronunciada de lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos, volumen de grasa visceral y presión arterial sistólica, mientras que el consumo elevado de carnes rojas aumenta el riesgo de infarto del miocardio, cardiopatías e ictus⁴⁵⁻⁴⁸.

Un estudio que comparó los valores de presión arterial después del consumo de proteína de guisante, leche y huevo, respectivamente, demostró

que los pacientes que consumían claras de huevos presentaban valores de presión arterial más elevados⁴⁹. Por el contrario, otra investigación demostró que las proteínas de la leche de vaca tienen efectos hipotensores y disminuían la rigidez arterial⁵⁰.

Además de la fuente de proteínas, la edad de las personas es fundamental para establecer el impacto de la dieta. Por ejemplo, el aumento del consumo de proteínas vegetales está asociado en forma inversamente proporcional a los valores de presión arterial solo en hombres mayores⁵¹. Por lo tanto, más estudios son necesarios para evaluar la relación riesgos / beneficios de las DRP sobre el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Hígado graso no alcohólico

El efecto de la DRP en pacientes con hígado graso no alcohólico es controversial. Según algunos datos, puede tener efectos benéficos^{52,53}. El catabolismo de las proteínas necesita gran cantidad de energía, una de cuyas fuentes puede ser la cetogénesis hepática^{54,55}. El glucagón, producido como respuesta a la ingesta de proteínas, estimula la cetogénesis e inhibe la lipogénesis de novo⁵⁶. Además, aumentan la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol en los hepatocitos⁵⁷. Todo esto conduce a disminución de la infiltración grasa y, en consecuencia, de la severidad de esta condición⁵⁸. No obstante, un grupo de investigadores ha propuesto que la proteína animal aumenta el riesgo de desarrollar hígado graso no alcohólico, por su relación con el contenido de grasas saturadas⁵⁹.

Densidad mineral ósea

Los datos sobre los efectos de la DRP sobre la densidad mineral ósea también son contradictorios. La osteoporosis es un problema global, ya que 1 de cada 4 mujeres mayores de 70 años experimenta al menos una fractura en su vida. En este sentido, las medidas preventivas nutricionales son sumamente importantes. Los efectos positivos reportados de la DRP sobre la densidad mineral ósea ocurren por el efecto sobre la absorción de calcio, recambio mineral óseo y producción del

factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1)⁶⁰.

La absorción de calcio puede ser secundaria a la secreción de ácidos gástricos en respuesta al consumo de proteínas. El pH ácido del estómago promueve la ionización del calcio y su posterior absorción⁶¹. Los pacientes con aclorhidria absorben menos calcio comparado con los pacientes con pH gástrico normal. También se puede observar disminución de la absorción de calcio después del uso de inhibidores de la bomba de protones. Por otra parte, mientras mayor sea el consumo de calcio, menor será la respuesta de la parathormona, lo que produce disminución de la velocidad de resorción ósea²³.

Estudios con isotopos han demostrado mayor absorción de calcio en personas sometidas a DRP²³. Una investigación en la cual un grupo de participantes siguieron dieta alta en proteínas (2,1 g/Kg/día) comparado con otro grupo que siguió una dieta estándar (1,0 g/Kg/día) durante 2 semanas demostró absorción intestinal de calcio mayor y aumento en la concentración de calcio urinario en aquellos sujetos que consumían más proteína⁶². Por lo tanto, la hipercalciuria asociada al aumento de la ingesta de proteínas produce mayor absorción intestinal de calcio.

Las concentraciones séricas de IGF-1 dependen tanto de la cantidad como de la calidad de la proteína ingerida. La proteína animal produce mayores concentraciones de IGF-1. El impacto positivo de este aumento en la salud ósea es secundario a aumento de la actividad de los osteoblastos, ralentización de la disminución de la densidad mineral ósea del cuello del fémur en ancianos y aumento en la columna vertebral y la muñeca. Estos hechos son apoyados por una investigación que encontró una relación inversa entre la ingesta de proteínas y el riesgo de fracturas de cadera²³.

Sistema urinario

Las DRP pueden ser peligrosas en sujetos con enfermedades hepáticas y/o renales subyacentes, ya que pueden conducir a acumulación de

nitrógeno^{3,23}. En personas sanas, el aumento de la ingesta de proteínas está acompañado de aumento de los valores de las enzimas hepáticas que descomponen los aminoácidos, lo que evita la sobrecarga de nitrógeno, mientras que en pacientes con enfermedades hepáticas y/o renales, puede producirse acumulación de aminoácidos, amoníaco y urea en la sangre³.

La excreción urinaria de nitrógeno y productos de degradación de proteínas debe ser acompañada de aumento personalizado en la cantidad de líquido ingerida tanto en las personas con función renal normal como en aquellos pacientes con enfermedad renal. Un estudio en pacientes con ingesta alta de proteínas (3,6 g/Kg/día) demostró que tenían valores más elevados de osmolaridad sanguínea y urinaria comparado con pacientes con dietas con menor cantidad de proteínas⁶³.

El aumento en la TFG luego de ingerir grandes cantidades de proteínas es otro indicador de la carga funcional de los riñones. A largo plazo, esto puede provocar daño renal y reducción de la TFG, especialmente en personas con factores predisponentes de daño renal. Una investigación en pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica en estadio del 3 al 5 estableció los efectos de la dieta sobre la TFG. Encontró que los individuos con DRP tenían disminución marcada comparada con aquellos sujetos con dietas estándar o reducidas en proteínas⁶⁴.

Las DRP pueden aumentar el riesgo de aparición de cálculos renales⁶⁵. Existe evidencia de asociación positiva entre la elevada ingesta de proteínas y el riesgo de aparición o recurrencia de la urolitiasis en hombres sanos seguidos por cuatro años. Los hombres que consumían más de 77 g/día de proteína animal mostraron un mayor riesgo de desarrollar cálculos renales comparado con aquellos con dietas que contenía menos de 50 g/día. La limitación de la ingesta de proteínas de origen animal es una forma de prevención de recurrencia. Una investigación demostró que la ingesta elevada de proteínas animales estaba asociada con mayor excreción urinaria de oxalato en aproximadamente 30% de los pacientes con

nefrolitiasis cálcica idiopática. Esta susceptibilidad parece estar relacionada con factores genéticos⁶².

Los pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal (incluidos aquellos con diabetes mellitus, hipertensión y enfermedad cardiovascular) deben consumir DRP con precaución y bajo supervisión médica. Además, la nefrolitiasis es un efecto secundario potencial de este tipo de dietas y, por lo tanto, en los pacientes con antecedentes de esta condición este tipo de dietas está contraindicado. Tampoco existe evidencia suficiente sobre los efectos a largo plazo del aumento de la ingesta de proteínas en ancianos, ya que la TFG disminuye con la edad. Actualmente, no existe evidencia que la DRP pueda afectar negativamente la función hepática / renal en individuos sanos⁶⁶. Sin embargo, son necesarias más investigaciones para explorar los beneficios / riesgos potenciales.

CONCLUSIÓN

La DRP es eficaz y útil para reducir el peso corporal a corto plazo. El aumento en la proporción de proteína dietética reduce el peso corporal, principalmente por pérdida de tejido adiposo, sin afectar la cantidad de masa muscular. Otra ventaja es que produce sensación de saciedad temprana y prolongada. Sin embargo, dada la carga de compuestos nitrogenados producto del metabolismo de las proteínas, este modelo de alimentación no es útil en todos los sujetos y está contraindicado en pacientes con enfermedades hepáticas y renales. Por lo tanto, un aumento en la proporción de proteínas en la dieta debe ocurrir exclusivamente bajo la supervisión de un médico. La adherencia a largo plazo a una dieta rica en proteínas, incluso por personas sanas, puede convertirse en un factor de riesgo para el desarrollo de varias condiciones. En consecuencia, el aumento en la proporción de proteínas en la dieta debe ocurrir exclusivamente bajo la supervisión médica y de profesionales de la nutrición.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Seidell JC, Halberstadt J. National and local strategies in the Netherlands for obesity prevention and management in children and adolescents. *Obes Facts* 2020;13:418-429. doi: 10.1159/000509588.
- Liu J, Rehm CD, Onopa J, Mozaffarian D. Trends in diet quality among youth in the United States, 1999-2016. *JAMA* 2020;323:1161-1174. doi: 10.1001/jama.2020.0878.
- Antonio J, Candow DG, Forbes SC, Ormsbee MJ, Saracino PG, Roberts J. Effects of dietary protein on body composition in exercising individuals. *Nutrients* 2020;12:1890. doi: 10.3390/nu12061890.
- Zeng Y, Chen E, Zhang X, Li D, Wang Q, Sun Y. Nutritional value and physicochemical characteristics of alternative protein for meat and dairy-A review. *Foods* 2022;11:3326. doi: 10.3390/foods11213326.
- Ferrari L, Panaite SA, Bertazzo A, Visioli F. Animal- and plant-based protein sources: A scoping review of human health outcomes and environmental impact. *Nutrients* 2022;14:5115. doi: 10.3390/nu14235115.
- Huang SW, Lin HC, Chou YF, Lin TY, Lo CY, Huang HY, Fang YF, Hsieh MH, Lin SM, Lo YL, et al. The impact of higher protein intake in patients with prolonged mechanical ventilation. *Nutrients* 2022;14:4395. doi: 10.3390/nu14204395.
- Phillips SM, Chevalier S, Leidy HJ. Protein "requirements" beyond the RDA: implications for optimizing health. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016;41:565-572. doi: 10.1139/apnm-2015-0550.
- Justesen TEH, Jespersen SE, Tagmose Thomsen T, Holm L, van Hall G, Agergaard J. Comparing even with skewed dietary protein distribution shows no difference in muscle protein synthesis or amino acid utilization in healthy older individuals: A randomized controlled trial. *Nutrients* 2022;14:4442. doi: 10.3390/nu14214442.
- Li L, He Y, Jin N, Li H, Liu X. Effects of protein supplementation and exercise on delaying sarcopenia in healthy older individuals in Asian and non-Asian countries: A systematic review and meta-analysis. *Food Chem X* 2022;13:100210. doi: 10.1016/j.fochx.2022.100210.
- Castillo M, Lozano-Casanova M, Sospedra I, Norte A, Gutiérrez-Hervás A, Martínez-Sanz JM. Energy and macronutrients intake in indoor sport team athletes: Systematic review. *Nutrients* 2022;14:4755. doi: 10.3390/nu14224755.
- Oliveira CLP, Boulé NG, Sharma AM, Elliott SA, Siervo M, Ghosh S, Berg A, Prado CM. A high-protein total diet replacement increases energy expenditure and leads to negative fat balance in healthy, normal-weight adults. *Am J Clin Nutr* 2021;113:476-487. doi: 10.1093/ajcn/nqaa283.
- Antonio J, Peacock CA, Ellerbroek A, Fromhoff B, Silver T. The effects of consuming a high protein diet (4.4 g/kg/d) on body composition in resistance-trained individuals. *J Int Soc Sports Nutr* 2014;11:19. doi: 10.1186/1550-2783-11-19.
- Soenen S, Martens EA, Hochstenbach-Waelen A, Lemmens SG, Westerterp-Plantenga MS. Normal protein intake is required for body weight loss and weight maintenance, and elevated protein intake for additional preservation of resting energy expenditure and fat free mass. *J Nutr* 2013;143:591-596. doi: 10.3945/jn.112.167593.
- Opie LH. Lifestyle and diet. *Cardiovasc J Afr* 2014;25:298-301. doi: 10.5830/CVJA-2014-063.
- De Chiara F, Ureta Checcllo C, Ramón Azcón J. High protein diet and metabolic plasticity in non-alcoholic fatty liver disease: Myths and truths. *Nutrients* 2019;11:2985. doi: 10.3390/nu1122985.
- Pasiakos SM, Cao JJ, Margolis LM, Sauter ER, Whigham LD, McClung JP, Rood JC, Carbone JW, Combs GF Jr, Young AJ. Effects of high-protein diets on fat-free mass and muscle protein synthesis following weight loss: a randomized controlled trial. *FASEB J* 2013;27:3837-3847. doi: 10.1096/fj.13-230227.
- Tang M, Armstrong CL, Leidy HJ, Campbell WW. Normal vs. high-protein weight loss diets in men: effects on body composition and indices of metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:E204-210. doi: 10.1002/oby.20078.
- Longland TM, Oikawa SY, Mitchell CJ, Devries MC, Phillips SM. Higher compared with lower dietary protein during an energy deficit combined with intense exercise promotes greater lean mass gain and fat mass loss: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2016;103:738-746. doi: 10.3945/ajcn.115.119339.
- Moon J, Koh G. Clinical evidence and mechanisms of high-protein diet-induced weight loss. *J Obes Metab Syndr* 2020;29:166-173. doi: 10.7570/jomes20028.
- Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:38-48. doi: 10.1038/sj.ijo.0801083.
- Rakha A, Mehak F, Shabbir MA, Arslan M, Ranjha MMAN, Ahmed W, Socol CT, Rusu AV, Hassoun A, Aadil RM. Insights into the constellating drivers of satiety impacting dietary patterns and lifestyle. *Front Nutr* 2022;9:1002619. doi: 10.3389/fnut.2022.1002619.
- McDougle M, Quinn D, Diepenbroek C, Singh A, de la Serre C, de Lartigue G. Intact vagal gut-brain signalling prevents hyperphagia and excessive weight gain in response to high-fat high-sugar diet. *Acta Physiol (Oxf)* 2021;231:e13530. doi: 10.1111/apha.13530.
- Cuenca-Sánchez M, Navas-Carrillo D, Orenes-Piñero E. Controversies surrounding high-protein diet intake: satiating effect and kidney and bone health. *Adv Nutr* 2015;6:260-266. doi: 10.3945/an.114.007716.
- Shi YC, Hämmerle CM, Lee IC, Turner N, Nguyen AD, Riepler SJ, Lin S, Sainsbury A, Herzog H, Zhang L. Adult-onset PYY overexpression in mice reduces food intake and increases lipogenic capacity. *Neuropeptides* 2012;46:173-182. doi: 10.1016/j.npep.2012.04.001.
- Camilleri M. Gastrointestinal hormones and regulation of gastric emptying. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019;26:3-10. doi: 10.1097/MED.000000000000448.
- Manoharan N, Jayamurali D, Parasuraman R, Govindarajulu SN. Brain related gut peptides - A review. *Protein Pept Lett* 2022;29:1016-1030. doi: 10.2174/0929866529666220920150127.
- Moris JM, Heinold C, Blades A, Koh Y. Nutrient-based

- appetite regulation. *J Obes Metab Syndr* 2022;31:161-168. doi: 10.7570/jomes22031.
28. Chu G, Peng H, Yu N, Zhang Y, Lin X, Lu Y. Involvement of POMC neurons in LEAP2 regulation of food intake and body weight. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:932761. doi: 10.3389/fendo.2022.932761.
 29. Khan MS, Spann RA, Münzberg H, Yu S, Albaugh VL, He Y, Berthoud HR, Morrison CD. Protein appetite at the interface between nutrient sensing and physiological homeostasis. *Nutrients*. 2021;13:4103. doi: 10.3390/nu13114103.
 30. Giezenaar C, van der Burgh Y, Lange K, Hatzinikolas S, Hausken T, Jones KL, Horowitz M, Chapman I, Soenen S. Effects of substitution, and adding of carbohydrate and fat to whey-protein on energy intake, appetite, gastric emptying, glucose, insulin, ghrelin, CCK and GLP-1 in healthy older men-A randomized controlled trial. *Nutrients* 2018;10:113. doi: 10.3390/nu10020113.
 31. Oberoi A, Giezenaar C, Rigda RS, Lange K, Horowitz M, Jones KL, Chapman I, Soenen S. Comparative effects of co-ingesting whey protein and glucose alone and combined on blood glucose, plasma insulin and glucagon concentrations in younger and older men. *Nutrients* 2022;14:3111. doi: 10.3390/nu14153111.
 32. Pesta DH, Samuel VT. A high-protein diet for reducing body fat: mechanisms and possible caveats. *Nutr Metab (Lond)* 2014;11:53. doi: 10.1186/1743-7075-11-53.
 33. Chan PC, Hsieh PS. The role and regulatory mechanism of brown adipose tissue activation in diet-induced thermogenesis in health and diseases. *Int J Mol Sci* 2022;23:9448. doi: 10.3390/ijms23169448.
 34. Moberg M, Apró W, Ekblom B, van Hall G, Holmberg HC, Blomstrand E. Activation of mTORC1 by leucine is potentiated by branched-chain amino acids and even more so by essential amino acids following resistance exercise. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016;310:C874-C884. doi: 10.1152/ajpcell.00374.2015.
 35. Hurtado-Carneiro V, Roncero I, Egger SS, Wenger RH, Blazquez E, Sanz C, Alvarez E. PAS kinase is a nutrient and energy sensor in hypothalamic areas required for the normal function of AMPK and mTOR/S6K1. *Mol Neurobiol* 2014;50:314-326. doi: 10.1007/s12035-013-8630-4.
 36. McIver CM, Wycherley TP, Clifton PM. mTOR signaling and ubiquitin-proteasome gene expression in the preservation of fat free mass following high protein, calorie restricted weight loss. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9:83. doi: 10.1186/1743-7075-9-83.
 37. Weber P, Thomsen MN, Skytte MJ, Samkani A, Carl MH, Astrup A, Frystyk J, Holst JJ, Hartmann B, Madsbad S, et al. Effects of carbohydrate restriction on body weight and glycemic control in individuals with type 2 diabetes: A randomized controlled trial of efficacy in real-life settings. *Nutrients* 2022;14:5244. doi: 10.3390/nu14245244.
 38. Lewgood J, Oliveira B, Korzepa M, Forbes SC, Little JP, Breen L, Bailie R, Candow DG. Efficacy of dietary and supplementation interventions for individuals with type 2 diabetes. *Nutrients* 2021;13:2378. doi: 10.3390/nu13072378.
 39. Yu W, Qin J, Chen C, Fu Y, Wang W. Moderate calorie restriction attenuates age-associated alterations and improves cardiac function by increasing SIRT1 and SIRT3 expression. *Mol Med Rep* 2018;18:4087-4094. doi: 10.3892/mmr.2018.9390.
 40. Malaeb S, Bakker C, Chow LS, Bantle AE. High-protein diets for treatment of type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Adv Nutr* 2019;10:621-633. doi: 10.1093/advances/nmz002.
 41. Wang Y, Hill ER, Campbell WW, O'Connor LE. Plant- and animal-based protein-rich foods and cardiovascular health. *Curr Atheroscler Rep* 2022;24:197-213. doi: 10.1007/s11883-022-01003-z.
 42. Im J, Park H, Park K. Higher intake of total dietary essential amino acids is associated with a lower prevalence of metabolic syndrome among Korean adults. *Nutrients* 2022;14:4771. doi: 10.3390/nu14224771.
 43. Navas-Carretero S, San-Cristobal R, Livingstone KM, Celis-Morales C, Marsaux CF, Macready AL, Fallaize R, O'Donovan CB, Forster H, Woolhead C, et al. Higher vegetable protein consumption, assessed by an isoenergetic macronutrient exchange model, is associated with a lower presence of overweight and obesity in the web-based Food4me European study. *Int J Food Sci Nutr* 2019;70:240-253. doi: 10.1080/09637486.2018.1492524.
 44. Park YJ, Chung S, Hwang JT, Shon J, Kim E. A review of recent evidence of dietary protein intake and health. *Nutr Res Pract* 2022;16:S37-S46. doi: 10.4162/nrp.2022.16.S1.S37.
 45. Anderson JW, Fuller J, Patterson K, Blair R, Tabor A. Soy compared to casein meal replacement shakes with energy-restricted diets for obese women: randomized controlled trial. *Metabolism* 2007;56:280-288. doi: 10.1016/j.metabol.2006.10.013.
 46. Lescinsky H, Afshin A, Ashbaugh C, Bisignano C, Brauer M, Ferrara G, Hay SI, He J, Iannucci V, Marczak LB, et al. Health effects associated with consumption of unprocessed red meat: a Burden of Proof study. *Nat Med* 2022;28:2075-2082. doi: 10.1038/s41591-022-01968-z.
 47. Wang M, Wang Z, Lee Y, Lai HTM, de Oliveira Otto MC, Lemaitre RN, Fretts A, Sotoodehnia N, Budoff M, DiDonato JA, et al. Dietary meat, trimethylamine N-oxide-related metabolites, and incident cardiovascular disease among older adults: The cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2022;42:e273-e288. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316533.
 48. Chen F, Hu W, Chen S, Si A, Zhang Y, Ma J. Stroke mortality attributable to high red meat intake in China and South Korea: An age-period-cohort and joinpoint analysis. *Front Nutr* 2022;9:921592. doi: 10.3389/fnut.2022.921592.
 49. Shah M, Franklin B, Adams-Huet B, Mitchell J, Bouza B, Dart L, Phillips M. Effect of meal composition on postprandial glucagon-like peptide-1, insulin, glucagon, C-peptide, and glucose responses in overweight/obese subjects. *Eur J Nutr* 2017;56:1053-1062. doi: 10.1007/s00394-016-1154-8.
 50. Silva FM, Giatti L, Diniz MFHS, Brant LCC, Barreto SM. Dairy product consumption reduces cardiovascular

- mortality: results after 8-year follow-up of ELSA-Brasil. *Eur J Nutr* 2022;61:859-869. doi: 10.1007/s00394-021-02686-x.
51. He J, Yu S, Fang A, Shen X, Li K. Association between protein intake and the risk of hypertension among Chinese men and women: A longitudinal study. *Nutrients* 2022;14:1276. doi: 10.3390/nu14061276.
 52. Wang K, Peng X, Yang A, Huang Y, Tan Y, Qian Y, Lv F, Si H. Effects of diets with different protein levels on lipid metabolism and gut microbes in the host of different genders. *Front Nutr* 2022;9:940217. doi: 10.3389/fnut.2022.940217
 53. Bray GA, Redman LM, Rood J, de Jonge L, Smith SR. Effect of overeating dietary protein at different levels on circulating lipids and liver lipid: The PROOF Study. *Nutrients* 2020;12:3801. doi: 10.3390/nu12123801.
 54. Kokkou S, Notara V, Kanellopoulou A, Antonogeorgos G, Rojas-Gil AP, Kornilaki EN, Lagiou A, Panagiotakos D. The association between breakfast macronutrient composition and body weight, in preadolescence: An epidemiological study among schoolchildren. *Children (Basel)* 2022;9:1960. doi: 10.3390/children9121960.
 55. Veldhorst MA, Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR. Gluconeogenesis and energy expenditure after a high-protein, carbohydrate-free diet. *Am J Clin Nutr* 2009;90:519-526. doi: 10.3945/ajcn.2009.27834.
 56. Nishi H, Higashihara T, Inagi R. Lipotoxicity in kidney, heart, and skeletal muscle dysfunction. *Nutrients* 2019;11:1664. doi: 10.3390/nu11071664.
 57. Giannini C, Mastromauro C, Scapaticci S, Gentile C, Chiarelli F. Role of bile acids in overweight and obese children and adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1011994. doi: 10.3389/fendo.2022.1011994.
 58. Roumans KHM, Basset Sagarminaga J, Peters HPF, Schrauwen P, Schrauwen-Hinderling VB. Liver fat storage pathways: methodologies and dietary effects. *Curr Opin Lipidol* 2021;32:9-15. doi: 10.1097/MOL.0000000000000720.
 59. Yaghoubi F, Darand M, Vasmehjani AA, Darabi Z, Talenezhad N, Mirzavandi F, Hosseinzadeh M. Adherence to low carbohydrate diets and non-alcoholic fatty liver disease: a case control study. *BMC Nutr* 2022;8:140. doi: 10.1186/s40795-022-00625-5
 60. Li M, Sun F, Piao JH, Yang XG. Protein requirements in healthy adults: a meta-analysis of nitrogen balance studies. *Biomed Environ Sci* 2014;27:606-613. doi: 10.3967/bes2014.093.
 61. Grech A, Sui Z, Rangan A, Simpson SJ, Coogan SCP, Raubenheimer D. Macronutrient (im)balance drives energy intake in an obesogenic food environment: An ecological analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2022;30:2156-2166. doi: 10.1002/oby.23578.
 62. Barghouthy Y, Corrales M, Somani B. The relationship between modern Fad diets and kidney stone disease: a systematic review of literature. *Nutrients* 2021;13:4270. doi: 10.3390/nu13124270.
 63. Martin WF, Cerundolo LH, Pikosky MA, Gaine PC, Maresh CM, Armstrong LE, Bolster DR, Rodriguez NR. Effects of dietary protein intake on indexes of hydration. *J Am Diet Assoc* 2006;106:587-589. doi: 10.1016/j.jada.2006.01.011
 64. Sin D, Harasemiw O, Curtis S, Iman Y, Buenafe J, DaCosta J, Mollard RC, Tangri N, Protudjer JLP, Mackay D. Dietary patterns and perceptions in older adults with chronic kidney disease in the canadian frailty observation and interventions trial (CanFIT): A mixed-methods study. *Can J Kidney Health Dis* 2022;9:20543581221140633. doi: 10.1177/20543581221140633.
 65. Karagöz MA, Güven S, Tefik T, Gökçe Mİ, Kiremit MC, Atar FA, İbiş MA, Yitgin Y, Büyük A, Verep S, et al. Attitudes of urologists on metabolic evaluation for urolithiasis: outcomes of a global survey from 57 countries. *Urolithiasis* 2022;50:711-720. doi: 10.1007/s00240-022-01362-x.
 66. Antonio J, Ellerbroek A, Silver T, Vargas L, Peacock C. The effects of a high protein diet on indices of health and body composition--a crossover trial in resistance-trained men. *J Int Soc Sports Nutr* 2016;13:3. doi: 10.1186/s12970-016-0114-2.

ENFERMEDAD CARDIOMETABÓLICA COMO FACTOR DE RIESGO DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES COVID-19 HOSPITALIZADOS EN EL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA.

Juan Rivadeneira¹, Jorge Pérez-Bautista², Mariela Paoli¹, Roald Gómez-Pérez¹.

¹Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. ²Unidad de Medicina Interna, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(3): 136-146

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación de Enfermedad Cardiometabólica (ECM) con el mayor riesgo de severidad y de mortalidad en pacientes con enfermedad por COVID-19.

Método: Estudio observacional prospectivo no concurrente. Se obtuvo información de las historias médicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19 durante los años 2020 y 2021 en el IAHULA, un grupo con ECM, donde se incluyeron pacientes con Diabetes Mellitus 2, Hipertensión Arterial y Obesidad, y un grupo control sin ECM. Se siguieron para buscar asociación con severidad y mortalidad por COVID-19.

Resultados: Se incluyeron 89 pacientes, el 50,6% con ECM y el 49,4% sin ECM. La edad promedio fue 57,69±13,84 años; el 56,2% de 30 a 60 años y el 43,8% de 61 a 88 años. El 55,1% de sexo masculino. Un nivel crítico de la relación entre la SatO₂ y FiO₂ (SAFI), marcador de severidad, se encontró en 80% de los pacientes con ECM frente a 29,5% en aquellos sin ECM (p=0,0001); se determinó que un paciente con ECM tiene 9,54 veces mayor riesgo de tener un SAFI crítico. La mortalidad fue mayor en el grupo con ECM, 57,8%, al comparar con el grupo sin ECM, 34,1% (p=0,025), con un odds ratio de 2,65 (IC95%:1,12-6,24).

Conclusión: La comorbilidad más prevalente fue la diabetes mellitus, seguida de la obesidad y la hipertensión arterial. Hubo mayor severidad de COVID-19 en los pacientes con ECM en especial con obesidad. La mortalidad fue mayor en los pacientes con ECM con más prevalencia en los que tenían hipertensión arterial.

Palabras claves: COVID-19; enfermedad cardiometabólica; marcadores de severidad; SAFI.

CARDIOMETABOLIC DISEASE AS A RISK FACTOR FOR SEVERITY AND MORTALITY IN COVID-19 PATIENTS HOSPITALIZED IN THE AUTONOMOUS INSTITUTE HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA.

ABSTRACT

Objective: To determine the association of Cardiometabolic Disease (CMD) with the increased risk of severity and mortality in patients with COVID-19.

Methods: Non-concurrent prospective observational study. Information was obtained from the medical records of patients hospitalized for COVID-19 during the years 2020 and 2021 at IAHULA. A group with CMD, in which

Artículo recibido en: mayo 2023. Aceptado para publicación en: agosto 2023.

Dirigir correspondencia a: Juan Rivadeneira. Email: jrivadeneira_28@hotmail.com

Diabetes Mellitus 2, Arterial Hypertension and Obesity were included, and a control group without CMD were followed in order to look for an association with severity and mortality from COVID-19.

Results: Eighty-nine patients with COVID-19 were included, 50.6% with CMD and 49.4% without CMD. The average age was 57.69 ± 13.84 years; 56.2% from 30 to 60 years old and 43.8% from 61 to 88 years old. The 55.1% were male and 44.9% female. A critical level of the relationship between SatO₂ and FiO₂ (SAFI), as a severity marker, was found in 80% of patients with CMD compared to 29.5% in those without CMD ($p=0.0001$); it was determined that a patient with CMD has a 9.54 times greater risk of having a critical SAFI. Mortality was higher in the group with CMD, 57.8%, when compared to the group without CMD, 34.1% ($p=0.009$), with an odds ratio of 2.65 (95% CI: 1,120-6,248).

Conclusion: The most prevalent CMD was diabetes mellitus, followed by obesity and high blood pressure. There was greater severity of COVID-19 in patients with CMD, especially those with obesity. Mortality was higher in patients with CMD, with a higher prevalence in those with arterial hypertension.

Keywords: COVID-19; cardiometabolic disease; severity markers; SAFI.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por COVID-19, causada por el virus Sars-cov2, se presenta inicialmente como un cuadro respiratorio de severidad variable, que puede progresar rápidamente a la letalidad del paciente por afectación multisistémica producto del grave estado inflamatorio¹⁻³. Es notable la mayor susceptibilidad, gravedad y mortalidad por COVID-19, de las personas con enfermedades cardiometabólicas (ECM), como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA) y obesidad⁴⁻⁷. Estas entidades mórbidas presentan un mayor número de receptores diana y disminución en los mecanismos de defensa frente al virus. Esto determina una mayor prevalencia de enfermedad crítica^{8,9}, con aumento de la severidad de la infección en los pacientes hospitalizados, un mayor número de ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos y un mayor porcentaje de mortalidad de los pacientes con COVID-19 relacionados con estas ECM⁹.

El 20 de noviembre de 2020, el Consorcio Internacional de Infecciones Emergentes y Respiratorias Agudas Graves, que representa a decenas de países y varios continentes, informó 95.966 casos de COVID-19, donde la prevalencia de diabetes y obesidad fue del 17,4% y 13,4%, respectivamente¹⁰. Las tasas de diabetes y obesidad notificadas en 5.700 casos de COVID-19 en 12 hospitales de la

ciudad de Nueva York del 1 de marzo al 4 de abril de 2020 fueron mucho más altas, 33,8 y 41,7%, respectivamente⁸.

La mortalidad de los casos graves y críticos es más alta que la de otros virus corona, como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS)^{11,12}, esto debido en parte a la sobreexpresión de biomarcadores inflamatorios como la IL-2, IL-6, IL-10 y TNF, que son mayores en pacientes graves en comparación con los de pacientes con enfermedad leve o moderada^{13,14}. Se ha descubierto que la mortalidad en estos pacientes graves con COVID-19 está asociada con una tormenta de citoquinas caracterizada por un estado inflamatorio¹⁵.

Se han evaluado varios marcadores de severidad y mortalidad que han ido cambiando. Estos marcadores varían entre: la escala de compromiso respiratorio o ventilatorio SAFI (relación entre la SatO₂ y FiO₂), ferritina, velocidad de sedimentación globular (VSG), dímero D, procalcitonina, leucocitos totales, neutrófilos, relación neutrófilos/linfocitos, deshidrogenasa láctica (LDH), glucemia, creatinina, transaminasas (TGO, TGP), entre otros¹⁶⁻¹⁸. La pandemia COVID-19 ha demostrado una gran heterogeneidad por su capacidad de transmisión y compleja patogenia, obligándonos a incursionar de forma emergente en aras de una intervención eficaz¹⁹.

Aún no se conocen todas las aristas de la asociación de la ECM con la severidad y pronóstico de la enfermedad por COVID-19, teniendo antecedentes escasos que reportan relación variable, motivo por el cual se realizó este estudio, con el objetivo de determinar la asociación de la ECM con el mayor riesgo de severidad, de estancia hospitalaria y de mortalidad en pacientes con enfermedad por COVID-19 ingresados en los años 2020 y 2021.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos: Se realizó un estudio observacional prospectivo no concurrente, con pacientes ingresados por COVID-19, un grupo con ECM (DM2, HTA y obesidad), que es el grupo expuesto, y un grupo control sin ECM, que se siguieron con el fin de buscar asociación con la severidad por COVID-19 y la mortalidad. Se utilizó información de las historias médicas de los pacientes hospitalizados durante los años 2020 y 2021.

Los pacientes de ambos grupos tenían diagnóstico de caso sospechoso de COVID-19 por criterios clínicos (signos y síntomas de síndrome respiratorio agudo, hallazgos radiológicos y cuadro respiratorio de 14 días con exposición de riesgo) o confirmados por prueba rápida de antígeno o RT-PCR anticuerpos²⁰⁻²². Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos de ambos sexos, con o sin antecedentes personales de ECM. Se excluyeron todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o que presentaban una enfermedad crónica no transmisible, genética o catastrófica

Procedimiento: En el departamento de Historias Médicas se identificaron los pacientes ingresados con COVID-19 en el período descrito y se registraron las historias médicas. Se llenó una ficha de recolección de datos elaborada para este estudio. Se tomó información sobre edad, sexo, enfermedades que presentan los pacientes como DM2 e HTA y tratamiento respectivo; también datos sobre estudios paraclínicos relacionados con la COVID-19. Estos marcadores fueron: glucemia central, relación neutrófilos/linfocitos, lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR),

ferritina, urea, creatinina y escala de compromiso respiratorio o ventilatorio SAFI (relación entre la SatO₂ y FiO₂), considerando los grados de severidad de ésta última: moderada SatO₂/FiO₂: 221-280, severa SatO₂/FiO₂: 180-220 y crítico SatO₂/FiO₂: <180²³⁻²⁵.

Se separaron el grupo expuesto y el grupo control según la presencia o no de ECM que, corresponde a: diabetes mellitus 2, basado en valores de hemoglobina glicada >6,5% o enfermedad ya establecida según los criterios de la ADA; HTA como presión arterial sistólica (PAS) \geq 140 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) \geq 90 mmHg o ser conocidos como hipertenso; obesidad, según el índice de masa corporal, peso/talla² >30 kg/m² según la OMS²⁶⁻²⁸.

Se calculó al ingreso del paciente la escala de pronóstico de mortalidad antes de los 30 días de hospitalización por medio del Score COVEB, que evalúa cinco parámetros: edad >75 años, glucosa >126 mg/dl, creatinina >1,1 mg/dl, leucocitos >11.000, relación neutrófilos/linfocitos >5, dándole un punto a cada parámetro²⁹.

Se realizó el seguimiento en la historia clínica de los pacientes durante 30 días desde su ingreso, evaluando el progreso y pronóstico de los mismos, se contabilizó el tiempo de estancia hospitalaria y se registraron los casos de fallecidos y sobrevivientes. Se cumplieron las recomendaciones éticas de la Declaración de Helsinki.

Análisis Estadístico: Los resultados se presentan en tablas y gráficos. Las variables cuantitativas se muestran en media \pm desviación estándar y las diferencias entre las medias se evaluaron con la prueba T de Student para datos independientes. Las variables cualitativas se muestran en número absoluto y porcentaje, y su asociación se estableció con la prueba de Chi Cuadrado. Cuando fue pertinente, se determinó la fuerza de asociación mediante el cálculo del odds ratio y el intervalo de confianza del 95%. Se consideró significativo una $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.

RESULTADOS

Se incluyeron 89 pacientes con COVID-19, 49 eran masculinos (55,1%) y 40 femeninos (44,9%), la edad promedio fue de $57,69 \pm 13,84$ años, el 56,2% se encontraba entre 30 a 60 años y el 43,8% entre 61 a 88 años. El 39,3% tenía DM2, 37,1%

obesidad y 34,8% HTA. Al clasificar los pacientes, el 50,6% (n=45) presentaba ECM, la mayoría con combinaciones de DM2, HTA y obesidad (Fig. 1), y el 49,4% (n=44) no presentaba ECM. No hubo diferencias entre los grupos por sexo y edad (Tabla I).

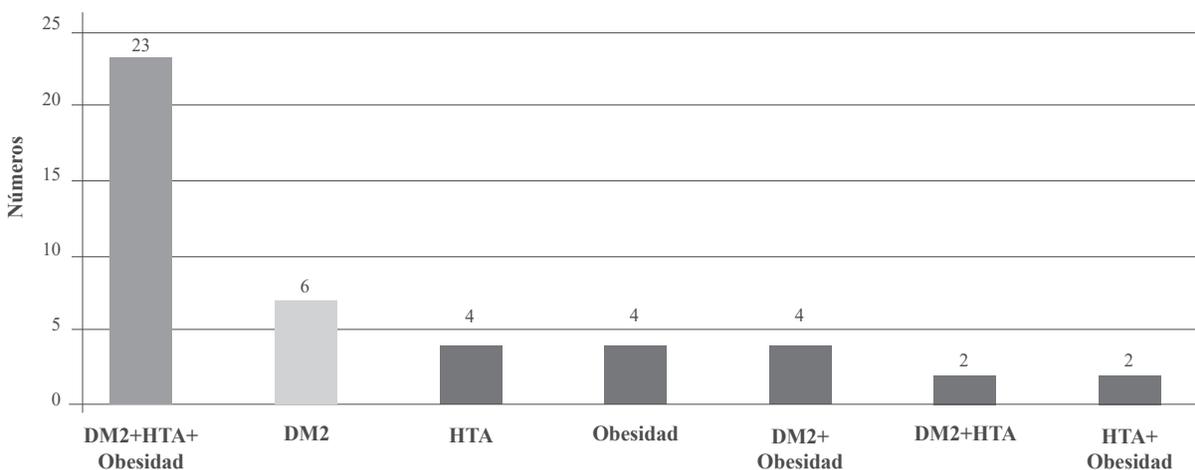


Fig. 1. Distribución de los pacientes con ECM según la presencia de DM2, HTA, obesidad y combinaciones.

Tabla I. Características clínicas de los pacientes con COVID-19 según la presencia de enfermedad cardiometabólica (ECM).

VARIABLES	Con ECM n=45 (50,6%)	Sin ECM n=44 (49,4%)	Total n=89
Sexo			
Masculino	25 (55,6)	24 (54,5 %)	49 (55,1%)
Femenino	20 (44,4)	20 (45,5%)	40 (44,9%)
Edad (años)	$60,20 \pm 13,24$	$55,11 \pm 14,12$	$57,69 \pm 13,84$
Grupos de Edad			
30 a 60 años	22 (48,9)	28 (63,6%)	50 (56,2%)
61 a 88 años	23 (51,1)	16 (36,4%)	39 (43,8%)
IMC (kg/m²)	$32,13 \pm 4,78$	$25,55 \pm 2,69^*$	$28,88 \pm 5,09$

Datos en n (%) y X \pm DE. IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial. *p=0,0001.

De acuerdo a los parámetros analíticos estudiados, se observó que en el grupo de pacientes con ECM, el valor de SAFI (SatO₂/FiO₂) fue de $151,93 \pm 50,44$, estadísticamente inferior al grupo sin ECM donde fue de $204,90 \pm 64,30$ (p<0,0001). Con respecto a los valores de glucemia y hemoglobina glicada, fueron estadísticamente más altos, con un promedio de $197,15 \pm 66,70$ mg/dl y $7,75 \pm 0,73\%$ en aquellos

con ECM y de $129,75 \pm 34,68$ mg/dl y $5,98 \pm 0,31$, respectivamente, en el grupo sin ECM (p=0,0001). La proteína C reactiva y el score pronóstico fueron significativamente más altos en el grupo con ECM (p=0,002 y 0,030, respectivamente). No se encontró diferencia significativa en el conteo blanco, la relación neutrófilos/linfocitos, el dímero D, la ferritina, y la procalcitonina (Tabla II).

Tabla II. Valores de los marcadores analíticos en los pacientes estudiados según la presencia de enfermedad cardiometabólica (ECM).

Variables	Con ECM n=45 (50,6%)	Sin ECM n=44 (49,4%)
SAFI (SatO2/FiO2)	151,93 ± 50,44	204,90 ± 64,30***
Contaje Blanco (x mm ³) ^a	13613,33 ± 5209,62	11755,50 ± 5630,50
Rel.Neutrófilo/Linfocitos ^a	13,94 ± 24,68	13,64 ± 14,59
Glucemia (mg/dl)	197,15 ± 66,70	129,75 ± 34,68***
HbA1c (%) ^a	7,75 ± 0,73	5,98 ± 0,31***
Proteína C Reactiva (mg/dl)	42,08 ± 25,59	24,27 ± 21,92**
Dímero D (ng/ml) ^a	616,36 ± 378,23	511,00 ± 284,55
Ferritina (ng/ml) ^a	556,36 ± 548,35	385,33 ± 229,30
Creatinina (mg/dl) ^a	1,13 ± 0,48	0,96 ± 0,42
Procalcitonina (ng/ml) ^a	1,25 ± 2,01	0,84 ± 0,68
Score Pronóstico COVEB ^a	2,71 ± 1,35	1,80 ± 1,44*

Datos en X±DE. ^aDeterminado en 48 pacientes. * p=0,03 **p=0,002. ***p=0,0001.

Uno de los parámetros para medir severidad en la enfermedad del COVID-19 es el SAFI o la relación SatO2/Fio2; en el total de pacientes estudiados se observó que el 55,1% presentaron un nivel de SAFI crítico (<180). Al comparar los grupos, se encontró un nivel crítico del SAFI en 80% de los pacientes con ECM frente a 29,5% en aquellos sin ECM (p=0,0001). Esto demuestra una asociación significativa entre la presencia de ECM y la mayor severidad del COVID-19, y se determinó que un paciente con ECM tiene un riesgo 9,54 veces mayor de tener un SAFI crítico (IC95%: 3,59-25,31 - Fig. 2).

En los pacientes estudiados se observó una frecuencia de mortalidad total de 46,1%; ésta fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con ECM, la cual alcanzó un 57,8%, en comparación con el grupo sin ECM donde fue de 34,1% (p=0,009). El riesgo de que un paciente con ECM muera por COVID-19 fue 2,65 veces mayor (IC95%: 1,120-6,248 - Fig. 3).

En la comparación por sexo y grupos de edad, no se demostró relevancia estadística cuando se evaluó el nivel del SAFI y la mortalidad, sin embargo, se observó una tendencia a que los pacientes femeninos y los del grupo de edad de 61 a 88 años tuvieran mayor mortalidad (Tabla III).

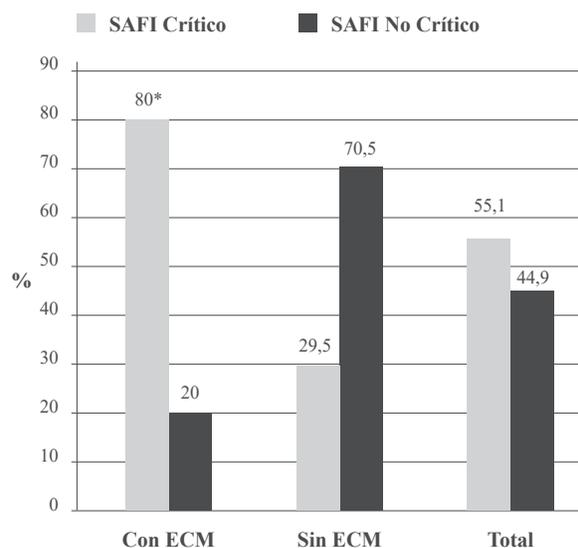


Fig. 2. Severidad de los pacientes con COVID-19 según la estimación del SAFI (valor crítico y no crítico) según la presencia de enfermedad cardiometabólica (ECM). *Con ECM vs Sin ECM p=0,0001; Odds ratio: 9,54; IC95%: 3,59-25,31.

En la tabla IV se presenta la frecuencia de severidad estimada por SAFI y la mortalidad de los pacientes con COVID-19 según la presencia de HTA, obesidad y DM2. Se observa un mayor porcentaje de pacientes hipertensos con SAFI crítico (87,1% vs 37,9%; p=0,0001), con un odds

ratio de 11,05 (IC95%:3,40-35,82); igualmente, la mortalidad entre los pacientes con HTA fue 67,7% frente a 34,5% en aquellos sin HTA ($p=0,003$; OR:3,99; IC95%:1,58-10,09). Con respecto a la obesidad, el 90,9% tuvo un SAFI crítico, frente a 33,9% del grupo sin obesidad, esto es un riesgo 19,47 veces mayor de tener el SAFI crítico si hay obesidad ($p=0,0001$); igualmente, la mortalidad fue de 66,7% en el grupo de obesidad frente a 33,9% en aquellos sin obesidad ($p=0,003$; OR:3,98; IC95%: 1,57-9,69). Entre los pacientes con DM2, el 85,7% tuvieron un SAFI crítico ($p=0,0001$; OR:11,05; IC95%:3,68-33,17) y hubo un 60% de mortalidad ($p=0,034$; OR:2,55; IC95%:1,07-6,11) frente a 35,2% de SAFI crítico y 37% de mortalidad entre aquellos sin DM2. Se realizó un análisis de regresión logística para determinar cuál de estas morbilidades, HTA, obesidad y diabetes tenía más peso sobre SAFI crítico y mortalidad, pero no fue concluyente.

En la tabla V se presentan la edad y los valores de los estudios paraclínicos en los pacientes con COVID-19 según la mortalidad y sobrevida. Se encontraron valores significativamente más bajos de SAFI ($146,41\pm 39,74$ vs $205,21\pm 67,26$; $p=0,0001$) y más altos de la relación neutrófilos/linfocitos ($24,32\pm 35,87$ vs $9,79\pm 8,66$; $p<0,05$), HbA1c ($7,03\pm 1,08$ vs $6,04\pm 0,36$; $p<0,005$), PCR

($41,81\pm 21,65$ vs $24,54\pm 25,92$; $p<0,005$), dímero D ($823,33\pm 495,15$ vs $505,47\pm 259,34$; $p<0,05$) y creatinina ($1,28\pm 0,68$ vs $0,97\pm 0,31$; $p<0,05$) en el grupo de mortalidad en comparación con el grupo con sobrevida. No hubo diferencia en la edad, el score pronóstico y las demás variables bioquímicas estudiadas.

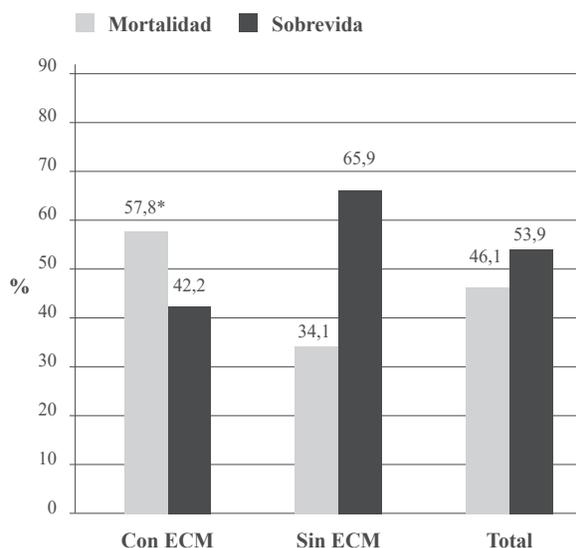


Fig. 3. Mortalidad y sobrevida de los pacientes con COVID-19 según la presencia de enfermedad cardiometabólica (ECM). * $p=0,025$ con ECM vs sin ECV. Odds ratio: 2,65; IC95%: 1,120-6,248.

Tabla III. Severidad estimada por SAFI y mortalidad de los pacientes con COVID-19 según el sexo y los grupos de edad.

Variablen	Masculino n=49	Femenino n=40
SAFI Crítico	26 (53,1)	23 (57,5)
SAFI No Crítico	23 (46,9)	17 (42,5)
Mortalidad	19 (38,8)	22 (55,0)
Sobrevida	30 (61,2)	18 (45,0)
	30 a 60 años n=50	61 a 88 años n=39
SAFI Crítico	25 (50,0)	24 (61,5)
SAFI No Crítico	25 (50,0)	15 (38,5)
Mortalidad	19 (38,0)	22 (56,4)
Sobrevida	31 (62,0)	17 (43,6)

Datos en n (%)

Tabla IV. Severidad estimada por SAFI y mortalidad de los pacientes con COVID-19 según la presencia de HTA, Obesidad y DM2.

VARIABLES	HTA n=31	No HTA n=58	Valor p OR, IC95%
SAFI Crítico	27 (87,1)	22 (37,9)	0,0001
SAFI No Crítico	4 (12,9)	36 (62,1)	OR: 11,05; IC95%: 3,40-35,82
Mortalidad	21 (67,7)	20 (34,5)	0,003
Sobrevida	10 (32,3)	38 (65,5)	OR: 3,99; IC95%: 1,58-10,09
VARIABLES	Obesidad n=33	No Obesidad n=56	Valor p OR, IC95%
SAFI Crítico	30 (90,9)	19 (33,9)	0,0001
SAFI No Crítico	3 (9,1)	37 (66,1)	OR: 19,47; IC95%: 5,26-72,13
Mortalidad	22 (66,7)	19 (33,9)	0,003
Sobrevida	11 (33,3)	37 (66,1)	OR: 3,98; IC95%: 1,57-9,69
VARIABLES	Diabetes n=35	No Diabetes n=54	Valor p OR, IC95%
SAFI Crítico	30 (85,7)	19 (35,2)	0,0001
SAFI No Crítico	5 (14,3)	35 (64,8)	OR: 11,05; IC95%: 3,68-33,17
Mortalidad	21 (60,0)	20 (37,0)	0,034
Sobrevida	14 (40,0)	34 (63,0)	OR: 2,55; IC95%: 1,07-6,11

Datos en n (%)

Tabla V. Edad y valores de los estudios paraclínicos en los pacientes con COVID-19 según mortalidad y sobrevida.

VARIABLES	Mortalidad n=41 (46%)	Sobrevida n=48 (54%)
Edad (años)	59,69 ± 12,67	56,15 ± 14,73
SAFI (SatO2/FiO2)	146,41 ± 39,74	205,21 ± 67,26***
Contaje Blanco (x mm ³) ^a	14 153,07 ± 6 379,41	12 314,11 ± 5007,49
Rel. Neutrófilo/Linfocitos ^a	24,32 ± 35,87	9,79 ± 8,66*
Glucemia (mg/dl)	164,76 ± 56,20	163,04 ± 68,75
HbA1c (%) ^a	7,03 ± 1,08	6,04 ± 0,36**
Proteína C Reactiva (mg/dl)	41,81 ± 21,65	24,54 ± 25,92**
Dímero D (ng/ml) ^a	823,33 ± 495,15	505,47 ± 259,34*
Ferritina (ng/ml) ^a	418,67 ± 190,27	513,35 ± 512,30
Creatinina (mg/dl) ^a	1,28 ± 0,68	0,97 ± 0,31*
Procalcitonina (ng/ml) ^a	1,74 ± 2,80	0,88 ± 0,98
Score Pronóstico COVEB ^a	2,54 ± 1,56	2,26 ± 1,42

Datos en X±DE. ^aDeterminado en 48 pacientes. *p<0,05. **p<0,005. ***p=0,0001.

En la tabla VI se muestra el promedio de los días de hospitalización entre los pacientes con y sin ECM (11,54±8,21 vs 13,10±13,13 días) y entre aquellos con el SAFI crítico y no crítico (11,41±9,07 vs 13,58±2,09 días), observando que

no existió diferencia significativa. No así con la mortalidad, donde se evidenció un promedio de días de hospitalización más bajo en los casos de mortalidad (8,07±4,68 vs 16,06±13,49) con un valor p=0,0001.

Tabla VI. Días de hospitalización de los pacientes con COVID-19 según la presencia de enfermedad cardiometabólica (ECM), el SAFI crítico y la mortalidad.

Variables	Con ECM	Sin ECM
Días Hospitalización	11,67 ± 7,97	13,11 ± 13,64
	SAFI Crítico	SAFI No Crítico
	11,41 ± 9,07	13,58 ± 2,09
	Mortalidad	Sobrevida
	8,07 ± 4,68	16,06 ± 13,49*

Datos en X±DE. *p=0,0001.

DISCUSIÓN

Con el objetivo de evaluar si la ECM se asocia con mayor severidad y mayor mortalidad de la COVID-19, se estudiaron 89 pacientes que ingresaron al Servicio de Urgencias y Área COVID-19 de adultos del IAHULA en los años 2020 y 2021 diagnosticados con COVID-19. Se observó una asociación significativa de la HTA, la DM2 y la obesidad con mayor severidad, expresada como insuficiencia respiratoria y mortalidad.

La comorbilidad que se encontró con mayor prevalencia en los pacientes ingresados por COVID-19 fue la DM2, en el 39,3% del total, seguido de la obesidad en el 37,1% y la hipertensión arterial en el 34,8%, en concordancia con lo evidenciado por Drucker¹⁰ en el Consorcio Internacional de Infecciones Emergentes y Respiratorias Agudas Graves con la DM2 como la entidad más frecuente, en el 17,4%, por lo que se la puede considerar como una patología que aumenta la severidad de la COVID-19, en vista de que en estos pacientes coexiste un ambiente inflamatorio y fracaso inmunitario parcial, además de mayor expresión de receptores ACE2, al igual que en la HTA, lo que aumenta el riesgo de severidad y por ende mayor hospitalización. Petrilli y col¹⁷ encontraron que la patología más frecuente fue la HTA en el 56,6%, seguido de la obesidad y la DM2 en el 41,7% y el 33,8%, respectivamente, mientras que García-Ruano y col²⁹ reportaron la obesidad en el 73%.

En la distribución por sexo de los pacientes ingresados con COVID-19, no hubo una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, existió una leve mayor frecuencia del sexo mas-

culino (55,1%), como lo reporta Pascual Gómez y col¹⁸ (57%), a diferencia de lo señalado por García-Ruano y col²⁹ donde hubo una tendencia del sexo femenino (50,3%).

No hubo diferencia entre los grupos de edades en cuanto a la prevalencia de los pacientes hospitalizados con COVID-19, diferente a lo reportado por Drucker¹⁰, donde el mayor número estaba en el grupo de 55 a 75 años; tampoco hubo diferencia significativa de la mortalidad entre los grupos etarios, probablemente por la presencia de ECM de forma considerable en el grupo de 30 a 60 años en nuestro estudio, evidenciando como estas enfermedades pueden aumentar la severidad del COVID-19 y un peor pronóstico, con mayor mortalidad en estos pacientes, resultado destacado al considerar que en otros estudios realizados, como los de Pascual Gómez y col¹⁸ y de García-Ruano y col²⁹, la prevalencia y mayor mortalidad se reportó en pacientes de edades mayores.

En la evaluación de los marcadores paraclínicos se encontró mayor alteración en los valores de SAFI crítico, conteo de leucocitos y proteína C reactiva en el grupo de pacientes con ECM, resultados esperados en vista de su naturaleza inflamatoria y relación con la mayor severidad del COVID-19. Sin embargo, no se observó elevación significativa de otros parámetros como la ferritina y el dímero D, que en los últimos metanálisis le restan importancia pronóstica, a pesar de su asociación con mayor disfunción endotelial y eventos trombóticos, considerados importantes en la gravedad y pronóstico de estos pacientes^{8,30}. Se hace la salvedad de que varios de estos marcadores analíticos se reportaron en las historias revisadas

en 48 pacientes del total, lo cual pudo haber limitado la obtención de significancia estadística.

El SAFI crítico se presentó en el 80% de los pacientes con ECM en comparación con el 29,5% en aquellos sin ECM, lo cual permitió calcular que un paciente con ECM tenga una probabilidad de riesgo de 9,54 veces más de tener un SAFI crítico, siendo más frecuente en los pacientes con obesidad en el 90,9% seguido de la HTA en el 87,1% y de DM2 en el 85,7%, donde la probabilidad de riesgo (odds ratio) de tener un SAFI crítico para estas comorbilidades fue de 19,47, 11,05 y 11,05 veces mayor, respectivamente; esto evidencia que estas enfermedades crean un ambiente desfavorable en la evolución de la insuficiencia respiratoria al crear disfunción alveolo-endotelial por inflamación e hiperreactividad local, y menor respuesta inmune en estos pacientes, como lo refieren Guo y col¹⁶. En la literatura revisada no se encontró la asociación directa entre el SAFI y los hallazgos de ECM que sirvan de comparación con nuestros resultados, sin embargo, varios artículos asocian estas enfermedades con mala evolución respiratoria por los requerimientos importantes de oxígeno asociados a fibrosis pulmonar y disminución de capacidad vital pulmonar, lo que demuestra que el SAFI puede ser un marcador ventilatorio en presencia de ECM.

La mortalidad en este grupo de pacientes fue del 46,1% del total de la muestra, teniendo como hipótesis el estado inflamatorio por ECM, en quienes se promueve el aumento en la circulación de citoquinas inflamatorias, también denominado “tormenta de citoquinas”, lo que conlleva a aumento de la permeabilidad vascular con distrés respiratorio y disminución de la oxigenación; esta mortalidad fue similar a la reportada por Pascual Gómez y col¹⁸ que fue de 45,6%, y mayor a la encontrada en los estudios de Druker¹⁰ y de García-Ruano y col²⁹ quienes reportaron mortalidad del 23,3% y 37% del total de sus pacientes; cabe destacar la diferencia en mortalidad entre los pacientes con y sin ECM, en el 57,8% y 34,1%, respectivamente, lo que determinó que el riesgo de que un paciente con ECM muera fue 2,65 veces mayor que aquellos sin ECM.

Así mismo se estableció la mortalidad según la presencia de DM2 (60%), obesidad (66,7%) e HTA (67,7%) siendo más prevalente en esta última, lo cual fue similar en los resultados de Pascual Gómez y col¹⁸ con un porcentaje de mortalidad con esta comorbilidad en el 78,8%, hecho que demuestra la intervención de los receptores ACE2 que se expresan más en estos pacientes con HTA, facilitando la entrada del virus y replicación con una evolución tórpida y mayor tasa de muerte¹⁹. En los estudios de Druker¹⁰ y Petrilli y col¹⁷, la patología más frecuente asociada a mortalidad fue la obesidad en el 88,2% y 46%, respectivamente, explicado por el estado inflamatorio del exceso de tejido adiposo y la menor respuesta a la disfunción respiratoria por factores estructurales.

Los resultados en cuanto a la estancia hospitalaria mostraron que los pacientes que fallecieron cursaron con menos días de hospitalización, con un promedio de 8,07 días, probablemente debido a que los pacientes de nuestra muestra ingresaron en condiciones muy críticas debido presuntivamente a la dificultad de acceso a los servicios de salud y cultura de la población frente a esta problemática de salud tipo pandemia; estos resultados difieren con los de Druker¹⁰, Petrilli y col¹⁷ y García-Ruano y col²⁹ donde los pacientes que murieron presentaron más días de hospitalización, asumiendo las mejores condiciones de atención de salud en otras regiones.

Se concluye que en esta muestra de pacientes hospitalizados con COVID-19, hubo una clara asociación de la ECM con mayor severidad y mortalidad. La comorbilidad más prevalente fue la diabetes mellitus, seguida de la obesidad y la hipertensión arterial. Hubo mayor severidad de COVID-19 en los pacientes con ECM en especial con obesidad. La mortalidad fue mayor en los pacientes con ECM con más prevalencia en los que tenían hipertensión arterial.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2023. Accesado en octubre 2023. Disponible en: <https://covid19.who.int>.
- Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol* 2020;11:1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318:E736-E741. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020.
- Bode B, Garret V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, Klonoff D. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14:813-821. doi: 10.1177/1932296820924469.
- Cheng X, Ma T, Ouyang F, Zhang G, Bai Y. Trends in the prevalence of cardiometabolic multimorbidity in the United States, 1999-2018. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19: 4726. doi: 10.3390/ijerph19084726.
- Mechanick JI, Farkouh M, Newman JD, Garvey WT. Cardiometabolic-based chronic disease, adiposity and dysglycemia drivers: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:525-538. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.044.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;323:2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109:531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
- Druker D. Diabetes, obesity, metabolism and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. *Cell Metab* 2021;33:479-498. Doi: 10.1016/j.cmet.2021.01.016.
- Huang JM, Jan SS, Wei X, Wan Y, Ouyang S. Evidence of the recombinant origin and ongoing mutations in severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2). *bioRxiv*. Preprint 2020;1-17. doi.org/10.1101/2020.03.16.993816.
- Stawicki SP, Jeanmonod R, Miller AC, Paladino L, Gaieski DF, Yaffe AQ, De Wulf A, Grover J, Papadimos TJ, Bloem Ch, et al. The 2019-2020 novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic: a joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group Consensus Paper. *J Glob Infect Dis* 2020;12:47-93. doi: 10.4103/jgid.jgid_86_20.
- Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, Falcone M, Tiseo G, Ghiadoni L, Barbieri G, Monzani F, Virdis A, et al. Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Diabetes Care* 2020;43:2345-2348. <https://doi.org/10.2337/dc20-1380>.
- Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang H, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020;27:325-328. doi:10.1016/j.chom.2020.02.001.
- Fadini GP, Morieri ML, Boscari F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, Bonora BM, Selmin E, Arcidiacono G, Pinelli S, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;168:108374. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108374.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 2020;7:11. doi:10.1186/s40779-020-00240-0.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
- Pascual Gómez NF, Monge I, Granero I, Fioguerola A, Ramasco F, von Wernitz A, Arrabal FM; Sanz MA. Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. *Rev Esp Quimioter* 2020;33:267-273. doi:10.37201/req/060.2020.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis NC, Muslin C, Gómez-Jaramillo AM, Barba-Ostria C, Cevallos-Robalino D, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020;98:115094. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094.
- Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. The laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019-frequently asked questions. *Clin Infect Dis* 2020;71:2996-3001. doi: 10.1093/cid/ciaa742.
- World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Accessed on April 22, 2020. Available in: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
- Darmadi D, Pakpahan C, Ruslie RH, Rezano A. Inflammatory laboratory findings associated with severe illness among hospitalized individuals with COVID-19 in Medan, Indonesia: a cross-sectional study. *F1000Res* 2021;10:1246. doi: 10.12688/f1000research.74758.2.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, Kai-Wang To K, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Chik-Yan Yip C, Wing-Shan Poon R, et al.

- A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
25. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung H, Lau E, Wong J, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-1267. Doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
 26. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes, OMS 2018; 1-88. Accesada en noviembre 2022. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254649>.
 27. Federación Internacional de Diabetes. Diabetes atlas, IDF 2021; 10:1-14. Accesado en enero 2023. Disponible en: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
 28. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, et al, on behalf of the American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1):S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002.
 29. García-Ruano AB, García-Chileme S, Martínez-Chamorro A, Martínez-Lara E, Coca-Zuñiga R. Utilidad de la primera analítica de urgencias realizada en pacientes con covid-19 como predictora de mortalidad (PMCovid Score). *Rev Esp Salud Pública* 2021;95: 28 de octubre e202110144.
 30. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, Klonoff D. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14:813-821. doi: 10.1177/1932296820924469.

ÍNDICE CINTURA / TALLA COMO PREDICTOR DE FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DE LA CIUDAD DE MÉRIDA, VENEZUELA.

Cindy Claribel Coto Méndez¹, Nolis Camacho-Camargo², Mariela Paoli de Valeri¹.

¹Servicio de Endocrinología, Instituto Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. ²Servicio de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(3): 147-158

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el índice cintura/talla (ICT) como predictor de factores de riesgo cardiometabólico (FRCM) en niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela.

Método: Se estudiaron 921 niños y adolescentes entre 9 y 18 años de edad, de instituciones educativas del Municipio Libertador. Se registraron medidas antropométricas y la presión arterial. Se determinaron glucemia, insulina y lípidos en ayunas. Se calcularon ICT, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CC) y el HOMA-IR. Se clasificaron los individuos con FRCM y sin FRCM, por la presencia o no de 2 o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad abdominal, triglicéridos y cLDL altos, cHDL bajo, hipertensión arterial (HTA) o pre-HTA e hiperglucemia. Se evaluaron puntos de corte del ICT a través de curvas operador receptor (COR).

Resultados: El 12,9% (n=119) de los participantes presentaba 2 o más FRCM y los valores del ICT fueron significativamente mayores (p=0,0001). De acuerdo con el riesgo cardiometabólico, mediante una COR que mostró un área bajo la curva de 0,813, se obtuvo el punto de corte para el ICT de 0,50 para detectar niños y adolescentes con FRCM, sensibilidad 54,6%, especificidad de 90,4% y un odds ratio de 11,02 (IC95%: 7,17-16,92; p=0,0001). El ICT \geq 0,50 mostró riesgos (odds ratios) muy significativos para la detección de obesidad, síndrome metabólico, PreHTA-HTA, dislipidemia, elevación de insulina y HOMA-IR.

Conclusión: En esta muestra de niños y adolescentes, el ICT \geq 0,50 demostró ser un buen indicador de riesgo cardiometabólico, independientemente del sexo y la edad.

Palabras claves: Índice cintura/talla; factores de riesgo cardiometabólico; HOMA-IR.

WAIST / HEIGHT INDEX AS A PREDICTOR OF CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE CITY OF MÉRIDA, VENEZUELA.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the waist-to-height ratio (WHtR) as a predictor of cardiometabolic risk factors (CMRF) in children and adolescents in the city of Mérida, Venezuela.

Methods: A total of 921 children and adolescents between 9 and 18 years of age, from educational institutions of the Libertador Municipality, were studied. Anthropometric measurements and blood pressure values were

Artículo recibido en: febrero 2023. Aceptado para publicación en: junio 2023.

Dirigir correspondencia a: Cindy Coto. Email: dra.cindycoto@outlook.com

recorded. Fasting blood glucose, insulin and lipid levels were measured. The WHtR, body mass index, waist circumference and the HOMA-IR were calculated. The classification of individuals with and without CMRF was performed based on the presence or not of 2 or more of the following risk factors: abdominal obesity, high triglycerides and LDL-C, low HDL-C, arterial hypertension (HT) or pre-HT and hyperglycemia. WHtR cut-off points were evaluated through receiver operator curves (ROC).

Results: The 12.9% (n=119) of the participants had 2 or more CMRF and the WHtR values were significantly higher (p=0.0001). According to the cardiometabolic risk, through a ROC that showed an area under the curve of 0.813, the cut-off point for the WHtR of 0.50 was obtained to detect children and adolescents with CMRF, sensitivity 54.6%, specificity 90.4% and an odds ratio of 11.02 (95%CI: 7.17-16.92; p=0.0001). WHtR \geq 0.50 showed very significant risks (odds ratios) for the detection of obesity, metabolic syndrome, PreHT-HT, dyslipidemia, elevated insulin and HOMA-IR.

Conclusion: In this sample of children and adolescents, a WHtR \geq 0.50 proved to be a good indicator of cardiometabolic risk, regardless of sex and age.

Keywords: Waist-to-height ratio; cardiometabolic risk factors; HOMA-IR.

INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil y los factores de riesgo cardiometabólico asociados a la misma, se consideran problemas de salud importantes en todo el mundo¹. Según la Organización Mundial de la Salud, en 2016 había más de 340 millones de niños y adolescentes (de 5 a 19 años) con sobrepeso u obesidad. El aumento relativo en las dos últimas décadas ha sido mayor en los países en desarrollo (65%) que en los desarrollados (48%)^{2,3}.

La obesidad infantil tiene más del 50% de probabilidades de provocar obesidad en adultos^{4,5} y se considera el factor de riesgo principal para el desarrollo de las enfermedades crónicas no trasmisibles en el adulto (hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares y algunos tipos de cáncer)⁶⁻⁸.

En niños y adolescentes, al igual que en adultos, un incremento de la grasa abdominal se asocia con la presencia de anormalidades metabólicas y cardiovasculares, por tanto, con el síndrome metabólico (SM)^{9,10}. El índice de masa corporal (IMC) se utiliza comúnmente para definir la obesidad en niños y adolescentes, sin embargo, tiene limitaciones para medir la grasa abdominal debido a la variación en las tasas de crecimiento y los niveles de madurez, y necesita valores de

referencia de percentiles por edad y sexo¹¹. La circunferencia de cintura (CC) se ha considerado un buen predictor de la grasa abdominal⁹ y de los factores de riesgo cardiovascular y metabólico¹²⁻¹⁶, sin embargo, su uso también requiere percentiles específicos por edad y sexo para la misma población. Se sabe que las personas de menor estatura con un mismo valor de CC tienen mayor riesgo de complicaciones metabólicas y tasas más altas de eventos cardiovasculares, por lo que la altura debe ser considerada¹⁷.

El cociente entre el perímetro de la cintura y la estatura, también denominado índice cintura talla (ICT) es muy fácil de tomar y no requiere de instrumental sofisticado. Además, según algunos autores, no presenta variaciones significativas durante el crecimiento, lo que elimina la necesidad de utilizar valores de referencia por percentiles según edad y sexo, sino que es adecuado usar puntos de corte¹⁸.

El ICT se ha revelado como una importante herramienta para el diagnóstico del SM en adultos; altos valores de este índice se han asociado a concentraciones elevadas de triglicéridos, colesterol, glucosa e hipertensión en hombres y mujeres de distinto origen étnico¹⁹⁻²¹. Metanálisis recientes han puesto de relieve que, en comparación con otros indicadores antropométricos como el IMC o la CC, el ICT discrimina mejor los

factores de riesgo cardiovascular asociados a la distribución central de la grasa^{22,23}.

Los niños con sobrepeso con un ICT más alto tienen mayor probabilidad de presentar factores de riesgo cardiometabólico (FRCM). Un valor de corte de 0,5 de ICT parece ser aceptable tanto en niños como en adultos, para alertar sobre la posibilidad de FRCM. Mantener la circunferencia de la cintura a menos de la mitad de la altura, es decir, $ICT < 0,5$ es un objetivo saludable^{22,24}.

Bambrilla y cols en 2339 niños y adolescentes de 8 a 18 años de la Encuesta Nacional del Examen de Salud y Nutrición de EE. UU en 2003 a 2004, a través de la medición de la grasa corporal utilizando absorciometría de rayos X de energía dual, concluyó que el ICT es mejor que la CC y el IMC para predecir la adiposidad en niños y adolescentes²⁵. Bacopoulou y cols en una muestra representativa de 1610 adolescentes griegos de 12 a 17 años en 2013, determinó que el ICT fue un mejor predictor para la obesidad general que el índice Ci/Ca tanto en varones como en hembras; el punto de corte de ICT de 0,5 tuvo una sensibilidad del 91% y una especificidad del 95% para ambos sexos y todos los grupos de edad combinados⁹. Sin embargo, Sung y cols en 2005-2006, con un total de 14.842 niños chinos de 6 a 18 años de edad, cuestionan la propuesta de que el ICT sea una medida que podría obviar la necesidad de estándares de referencia relacionados con la edad y el crecimiento en los niños; sus datos muestran que el ICT es dependiente de la edad para estimar la adiposidad central sobre todo en niños menores de 14 años, proporcionando valores de referencia y curvas de percentiles de la población estudiada²⁶.

En la actualidad, es controversial la independencia del ICT respecto a diferencias étnicas, de edad y sexo por lo que son útiles estudios al respecto. La fácil aplicación y bajo costo hacen del ICT un parámetro aplicable en nuestro medio para el cribado en la infancia y adolescencia de sobrepeso-obesidad y los FRCM asociados, con la finalidad de realizar las intervenciones adecuadas en la prevención y evitar la progresión a enfermedades cardiovasculares, metabólicas, tipos de cánceres y discapacidad en cuya génesis la obesidad está

presente. Se plantea determinar la utilidad del ICT en la predicción de FRCM en niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela, independientemente de la edad y sexo, así como la posibilidad de obtener un valor de punto de corte del mismo, que en lo sucesivo sea aplicable en la práctica clínica habitual.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos: Se realizó una investigación de tipo observacional, de corte trasversal y analítica. La muestra de sujetos proviene de la base de datos del proyecto denominado «Evaluación del crecimiento, desarrollo y factores de riesgo cardiometabólico en escolares y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela (CREDEFAR)», que se llevó a cabo en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) desde marzo del 2010 hasta junio del 2011, con la participación de sujetos de 9 a 18 años de edad. Se realizó un tipo de muestreo por estratificación, proporcional, aleatorizado y polietápico, que garantizó la participación adecuada por sexo, por institución pública o privada (condición socioeconómica) y por ubicación geográfica, obteniéndose una muestra representativa de 921 niños y adolescentes cursantes desde 5º grado de educación básica hasta 5º año del ciclo diversificado de diferentes Unidades Educativas públicas y privadas del Municipio Libertador de la ciudad de Mérida^{27,28}.

Fueron excluidos del estudio escolares y adolescentes con enfermedades crónicas como cardiopatías, nefropatías, enfermedades endocrinológicas, inmunológicas e infecciosas, así como individuos bajo medicación que afecte las variables a estudiar, y adolescentes embarazadas. Se cumplieron las normas éticas contempladas en la Declaración de Helsinki^{27,28}.

Procedimiento: Un folleto informativo y el consentimiento informado, donde se explicaban las características y los objetivos del estudio, fueron enviados a los padres y representantes de los niños y adolescentes seleccionados para el estudio, a través de la dirección de las unidades educativas respectivas. Los participantes del

estudio CREDEFAR fueron citados un día específico de la semana, a las 7 am, en ayunas, en el Laboratorio de Hormonas del IAHULA, en compañía de su representante. Se procedió a llenar la ficha de recolección de datos diseñada para esta investigación. Se registraron los datos de identificación personal y familiar, los antecedentes personales patológicos, la medicación actual, los antecedentes familiares, especialmente enfermedades de la esfera cardiometabólico^{27,28}.

Variables antropométricas y presión arterial:

Se midieron las variables antropométricas en ropa interior y descalzo, de acuerdo con las técnicas recomendadas por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2000 (NHANES por sus siglas en inglés)²⁹. Se registró el peso (en kilogramos) en una báscula estándar calibrada; la talla (en centímetros) se calculó por el promedio de 3 tomas en el estadiómetro de Harpenden. Se hizo el cálculo del IMC usando la fórmula de $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m)}$. La circunferencia de cintura (CC) se midió utilizando una cinta métrica inextensible, en el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca, en espiración. La presión arterial se determinó en posición sentada, con un esfigmógrafo de mercurio, con el brazo situado a nivel del corazón, con manguito de tamaño apropiado; se utilizó el método auscultatorio y se registró como presión arterial sistólica (PAS) la lectura correspondiente al primer ruido de Korotkoff y como presión arterial diastólica (PAD) el punto en que desaparecen los mismos o disminuyen en intensidad.

Variables bioquímicas: En el estudio CREDEFAR se determinaron la glucemia, la insulina basal y el lipidograma en ayunas. La determinación de la glucemia, el colesterol total (CT), el cHDL y los triglicéridos (TG) se realizó por métodos enzimáticos con reactivos de la casa comercial CIENVAR por medio del autoanizador HITACHI 911 (Roche Diagnostics, USA). El cLDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald: $cLDL = CT - (TG/5 + cHDL)$ ³⁰. La concentración de insulina se determinó con los analizadores Immulite/Immulite 1000, ensayo inmunométrico quimioluminiscente, de SIEMENS,

Diagnostic Products Corporation-DPC (Los Ángeles, California), con coeficientes de variación interensayo e intraensayo de 6,5 y 5,4%, respectivamente. Los análisis se realizaron en el Laboratorio de Hormonas del IAHULA y, de acuerdo con las posibilidades, se procesaron por duplicado. Con estos datos se calculó el Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR), como indicador de resistencia a la insulina, mediante la fórmula: $HOMA-IR = \text{insulina en ayuno } (\mu IU/ml) \times \text{glucosa en ayuno (mmol/l)} / 22,5$ ³¹.

Categorización de las variables: Para el estado nutricional se consideró obesidad un IMC por encima del percentil (pc) 97, sobrepeso entre los pc 90 y 97, normopeso entre los pc 10 y 90, y bajo peso un valor inferior al pc 10, según edad y sexo en las curvas para niños y adolescentes venezolanos realizadas por FUNDACREDESA³². Se consideraron prepúberes aquellos con un estadio Tanner 1 y púberes individuos con un estadio Tanner 2 o mayor. Se diagnosticó obesidad abdominal cuando la CC se encontró mayor al pc 90 de las referencias de CREDEFAR²⁷.

Para determinar la dislipidemia se usaron las referencias locales de CREDEFAR obtenidas de la misma población ya publicadas, y se consideró alterado para las variables TG, CT, cLDL y colesterol no HDL (cNoHDL), un valor mayor al pc 90 por edad y sexo y para cHDL un valor menor al pc 10²⁸. Para la determinación de hiperglucemia, se usó el valor de glucemia en ayunas mayor de 100 mg/dl. Para diagnosticar los valores de insulina y HOMA-IR elevados, se usaron las referencias por encima del pc 95 de CREDEFAR; esto es, insulina alta en prepúberes igual o mayor de 9 $\mu IU/ml$ y en púberes de 12 $\mu IU/ml$; HOMA-IR alto, igual o mayor de 2 en prepúberes y de 2,5 en púberes³³.

Para el diagnóstico de SM se utilizó la clasificación de la ATP III modificada por Cook et al usando como puntos de corte las referencias locales^{27,28}, considerándose SM al cumplir al menos 3 criterios diagnósticos: CC (cm) > pc 90 (obesidad abdominal), PAS y/o PAD (mmHg) > pc90, TG (mg/dl) > pc 90, cHDL (mg/dl) < pc 10 para edad y sexo, y glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl.

En este estudio, para la categorización del riesgo cardiometabólico se consideraron los siguientes factores de riesgo: obesidad abdominal, elevación de TG, elevación de cLDL, disminución de cHDL, HTA o pre-HTA e hiperglucemia. Los participantes se clasificaron en sin riesgo: ausencia o presencia de un solo factor de riesgo y con riesgo: presencia de 2 o más factores de riesgo.

Análisis Estadístico: Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes y las variables cuantitativas como medias aritméticas ± desviación estándar. La asociación entre las variables cualitativas se determinó con la aplicación de la prueba chi cuadrado y odds ratio. La diferencia estadística entre las variables cuantitativas se determinó con la prueba t de Student para muestras no pareadas. Para buscar el punto de corte del ICT se construyó una curva operador-receptor (COR); para ello, se dividió la muestra en individuos sin riesgo y con riesgo cardiometabólico. Se consideró un área bajo la curva (AUC) óptima de 1 mientras un AUC menor a 0,5 como un test con muy poca validez. Para calcular el punto de corte óptimo a partir de la curva COR se empleó el índice de Youden

calculado a través de la fórmula: $(J = \text{sensibilidad} + \text{especificidad} - 1 = S - [1 - Es])$. Los datos fueron procesados utilizando el programa SPSS versión 20 para Windows..

RESULTADOS

La muestra total estudiada consistió en 921 niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, de los cuales un 51,7% (n=476) era del sexo femenino y 48,3% (n=445) del masculino. El 52,8% (n=486) provenía de una institución pública y el 47,2% (n=435) de privada. La edad promedio de la población fue de $13,26 \pm 2,58$ años, con un rango entre 9 y 18 años de edad. El 9,8% (n=90) de la población estudiada presentó bajopeso, el 72,7% (n=670) normopeso, el 9,6% (n=88) sobrepeso y el 7,9% (n=73) obesidad.

En la figura 1 se representa la frecuencia de los factores de riesgo cardiometabólico (FRCM) que se usaron para categorizar la muestra de sujetos según el riesgo: el 11,7% presentó TG elevados; el 10,8% cLDL alto, el 10,3% obesidad abdominal, el 9,2% cHDL bajo, el 8,8% presentó HTA o pre-HTA y el 3,7% hiperglucemia.

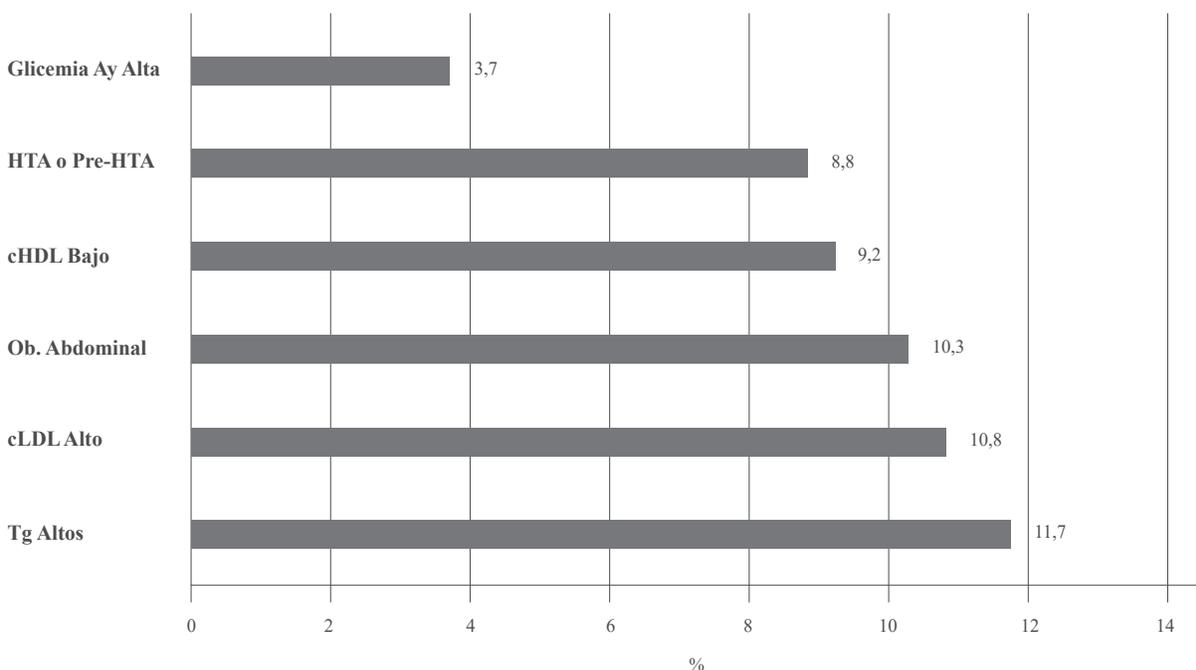


Fig. 1. Frecuencia de factores de riesgo cardiometabólico en los niños y adolescentes participantes. Porcentajes.

La muestra se clasificó en aquellos con FRCM, es decir presencia de 2 o más factores de riesgo (n=119; 12,9%), y aquellos sin FRCM, esto es, ausencia o presencia de un solo factor de riesgo (n=802; 87,1%). Las características clínicas (tabla 1) y bioquímicas (tabla 2) de los participantes según la presencia o no de FRCM, mostraron que no hubo diferencias en la edad ni en la distribución por sexo. Se observó que dentro de las variables clínicas, el peso, IMC, CC,

ICT y la PA tanto sistólica como diastólica, y de igual manera las variables bioquímicas CT, TG, cLDL, cNoHDL, insulina basal y HOMA-IR (p<0,0001) fueron significativamente mayores en los individuos con FRCM, mientras que el cHDL presentó concentraciones inferiores (p<0,001). No se encontraron diferencias en las concentraciones de glucemia entre ambos grupos (p<0,05).

Tabla I. Características clínicas de los participantes según la presencia o no de factores de riesgo cardiometabólico (FRCM).

VARIABLES	Con FRCM n=119 (12,9%)	Sin FRCM n=802 (87,1%)	Total n=921 (100%)
Sexo			
Masculino	59 (49,6)	417 (52,0)	476 (51,7)
Femenino	60 (50,4)	385 (48,0)	445 (48,3)
Edad (años)	13,36 ± 2,64	13,25 ± 2,57	13,26 ± 2,58
Grupos de Edad			
≤ 13 años	70 (58,8)	475 (59,2)	545 (59,2)
> 14 años	49 (41,2)	327 (40,8)	376 (40,8)
Talla (cm)	153,77 ± 12,36	152,70 ± 13,20	152,85 ± 13,10
Peso (Kg)	57,33 ± 16,29	45,50 ± 12,96*	47,03 ± 14,00
IMC (kg/m²)	23,78 ± 4,59	19,22 ± 3,34*	19,80 ± 3,84
Circ. Cintura (cm)	76,34 ± 10,36	66,12 ± 7,60*	67,44 ± 8,70
Índice Cintura/Talla	0,50 ± 0,06	0,43 ± 0,04*	0,44 ± 0,05
PA Sistólica (mm Hg)	105,47 ± 15,28	98,31 ± 12,57*	99,25 ± 13,17
PA Diastólica (mm Hg)	68,12 ± 9,92	63,66 ± 8,83*	64,25 ± 9,10

Datos de variables categóricas en n (%) y de variables continuas en X±DE. * p< 0,0001.

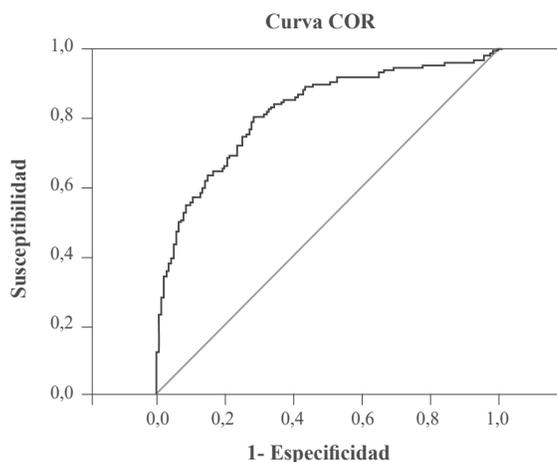
Tabla II. Variables bioquímicas de los participantes según la presencia o no de factores de riesgo cardiometabólicos (FRCM).

VARIABLES	Con FRCM n=119 (12,9%)	Sin FRCM n=802 (87,1%)	Total n=921 (100%)
Triglicéridos (mg/dL)	144,21 ± 88,70	76,92 ± 33,18*	85,63 ± 49,79
Colesterol Total (mg/dL)	176,89 ± 46,09	151,71 ± 24,94*	154,97 ± 29,76
cHDL (mg/dL)	38,95 ± 9,76	45,17 ± 9,33*	44,37 ± 9,61
cLDL (mg/dL)	109,10 ± 40,87	91,15 ± 20,96*	93,47 ± 25,17
Glucemia Ayunas (mg/dL)	86,15 ± 10,36	84,16 ± 8,87	84,41 ± 9,09
Insulina Basal (µU/mL)	6,30 ± 5,60	3,17 ± 2,70*	3,57 ± 3,38
HOMA-IR	1,37 ± 1,25	0,66 ± 0,57*	0,75 ± 0,73

Datos de variables continuas en X±DE. * p< 0,0001.

A partir de la clasificación de los individuos de acuerdo con el riesgo cardiometabólico, se procedió a la determinación del punto de corte del ICT que mejor predice la presencia de FRCM en esta muestra, a través de la realización de una curva COR y determinación del índice de Jouden. En la figura 2, puede detallarse la curva COR con un AUC de 0,813 (IC95%: 0,768-0,859), con una sensibilidad del 54,6% y una especificidad del 90,4% para el punto de corte del ICT de 0,50, que fue el que obtuvo el mayor índice de Jouden (J = 0,460). Se realizó la curva COR por separado según sexo, se obtuvo que el AUC para el sexo femenino fue de 0,813 (IC95%: 0,749-0,877) y para el masculino de 0,818 (IC95%: 0,753-

0,882), ambos similares al obtenido con todos los participantes, por lo que se pudo utilizar el mismo valor de ICT de 0,50 para ambos sexos. De igual manera se comprobó con la muestra por grupos de edad, y se obtuvieron valores de AUC similares al grupo completo, para ≤ de 13 años fue de 0,811 (IC95%: 0,753-0,869) y para > 14 años fue de 0,819 (IC95%: 0,746-0,892). Así mismo, se obtuvieron los valores en percentiles del ICT distribuidos por sexo y grupos de edad en los niños y adolescentes (tabla III), donde se observa que el valor de corte del ICT de 0,50 se corresponde con el valor del percentil 90 en la mayoría de las edades de ambos sexos.



Área	Error Típico	IC 95%	p
0,813	0,023	0,768-0,859	0,0001
Valor			
0,50	54,6%	90,4%	0,460

Fig. 2. Curva COR para la determinación del punto de corte del índice cintura/talla como predictor de factores de riesgo cardiometabólico en niños y adolescentes.

Tabla III. Distribución en percentiles del índice cintura/talla (ICT) por sexo y grupos de edad en los niños y adolescentes.

Edad (años)	N	Media ± DE	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
Femeninos									
9-13	259	0,43±0,05	0,38	0,38	0,40	0,43	0,46	0,50	0,53
14-18	217	0,44±0,05	0,38	0,39	0,40	0,43	0,46	0,50	0,53
Masculinos									
9-13	286	0,46±0,05	0,39	0,40	0,42	0,45	0,49	0,52	0,55
14-18	159	0,43±0,05	0,38	0,38	0,40	0,42	0,46	0,50	0,54

En la tabla IV se presenta la asociación entre la presencia o no de FRCM y las variables antropométricas categorizadas según los puntos de corte. En total hubo 144 (15,6%) participantes con $ICT \geq 0,5$, 161 (17,5%) con $IMC > pc 90$ y 95 sujetos (10,3%) con $CC > pc 90$. Se observa que el $ICT \geq 0,50$ detectó el 54,6% de los individuos con FRCM y estuvo presente solo en un 9,9% de aquellos sin riesgo ($p=0,0001$); así, el riesgo relativo indirecto u odds ratio (OR) de tener FRCM en esta muestra de niños y adolescentes si presenta $ICT \geq 0,50$ (tomando como referencia el punto de corte obtenido en el análisis COR) es 11,02 veces mayor que aquellos con un ICT menor (IC95%: 7,17-16,92), y tuvo una

sensibilidad del 54,6%, especificidad del 90,1%. El $IMC > pc 90$ detectó el 60,5% de los individuos con FRCM y estuvo presente en el 11,1% de aquellos sin riesgo ($p=0,0001$); así, el OR de tener FRCM si tiene $IMC > pc 90$ es 12,27 veces mayor; con una sensibilidad del 60,5% y especificidad del 88,9%. Se observa que la $CC > pc 90$ detectó el 49,6% de los individuos con FRCM y estuvo presente solo en un 4,5% de aquellos sin riesgo ($p=0,0001$); así, el OR de tener FRCM en esta muestra de niños y adolescentes si presenta $CC > pc 90$ es 20,92 veces mayor, con una sensibilidad del 49,5%; y especificidad del 95,5%. En general, de acuerdo a estos datos, los tres indicadores fueron útiles para la detección y descarte de FRCM.

Tabla IV. Frecuencia de niños y adolescentes con o sin factores de riesgo cardiometabólico (FRCM) según índice cintura/talla (ICT), índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de cintura.

Variable	Total	Con FRCM n=119	Sin FRCM n=802	Odds Ratio IC95%	Valor p
$ICT \geq 0,5$	144 (15,6)	65 (54,6)	79 (9,9)	OR: 11,02	0,0001
$ICT < 0,5$	777 (84,4)	54 (45,4)	723 (90,1)	IC: 7,17-16,92	
$IMC > pc 90$	161 (17,5)	72 (60,5)	89 (11,1)	OR: 12,27	0,0001
$IMC \leq pc 90$	760 (82,5)	47 (39,5)	713 (88,9)	IC: 7,99-18,83	
$CC > pc 90$	95 (10,3)	59 (49,6)	36 (4,5)	OR: 20,92	0,0001
$CC \leq pc 90$	826 (89,7)	60 (50,4)	766 (95,5)	IC: 12,80-34,18	

Datos en n (%).

En la tabla V se presenta el riesgo relativo indirecto u odds ratio de tener algún FRCM en este grupo de niños y adolescentes si tienen un $ICT \geq 0,5$, punto de corte obtenido en la COR; se observa que este punto de corte fue capaz de detectar a 68 de los 73 sujetos obesos (93,2%), con un riesgo 138,2 veces mayor de tener obesidad, en comparación con aquellos con un $ICT < 0,5$. Se observa un riesgo 41,5 veces mayor de presentar síndrome metabólico, el $ICT \geq 0,5$ detectó el 87% de los casos con este síndrome (20 de 23). El riesgo de que un individuo con un $ICT \geq 0,5$ tenga insulina elevada es 7,4 veces mayor (detectó 18 de 33 casos; 54,5%), HOMA-IR alto 7,8 veces mayor (detectó 20 de 36 casos; 55,6%), PreHTA-HTA es 3,9 veces mayor (detectó 31 de 81 casos; 38,3%), dislipidemia 3,3 veces mayor (detectó 74 de 262 casos; 28,2%), que aquellos con $ICT < 0,5$.

No se encontró elevación del riesgo de presentar hiperglucemia.

DISCUSIÓN

Este estudio se realizó con el objetivo de evaluar la utilidad del ICT como indicador antropométrico alternativo en la detección temprana de FRCM independiente de la edad y sexo en los niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela mediante la obtención de un punto de corte, que permitiese obviar la necesidad de uso de tablas y gráficas por percentiles distribuidos de acuerdo a edad y sexo. En este sentido, en esta muestra representativa de niños y adolescentes del Municipio Libertador de la ciudad de Mérida, Venezuela, se obtuvo un ICT de 0,50 para detectar los individuos con FRCM; es importante destacar que

Tabla V. Probabilidad de sufrir algún factor de riesgo cardiometabólico si el niño o adolescente presenta un índice cintura/talla $\geq 0,5$.

Factor de Riesgo	ICT $\geq 0,5$	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
Obesidad (n=73)	68 (93,2)	138,2	54,05-353,04	0,0001
PreHTA-HTA (n=81)	31 (38,3)	3,9	2,44-6,49	0,0001
Dislipidemia (n=262)	74 (28,2)	3,3	2,29-4,77	0,0001
Hiperglucemia (n=36)	7 (19,4)	1,3	0,57-3,07	NS
Insulina Elevada (n=33)	18 (54,5)	7,4	3,61-14,98	0,0001
HOMA-IR Elevado (n=36)	20 (55,6)	7,8	3,92-15,40	0,0001
Síndrome Metabólico (n=23)	20 (87,0)	41,5	12,14-141,62	0,0001

este valor se corresponde con el percentil 90 en la muestra estudiada de niños y adolescentes en la mayoría de las edades de ambos sexos.

Ashwell y cols proponen el uso del ICT como una herramienta simple y rápida para la detección de riesgos de la salud cardiovascular y metabólica en distintas poblaciones ayudando a superar los debates sobre el uso de diferentes valores límite del IMC, planteando seis puntos clave: 1.- es más sensible que el IMC como una advertencia temprana de riesgos para la salud, 2.- es más barato y más fácil de medir y calcular que el IMC, 3.- permite usar el mismo punto de corte para hombres y mujeres, 4.- aplicar el mismo punto de corte para diferentes grupos étnicos, 5.- los valores límite del ICT se pueden convertir en un gráfico aplicable para el personal de salud y 6.- se puede permitir el mismo valor de punto de corte de ICT para adultos y niños. Así, “mantener la circunferencia de su cintura a menos de la mitad de su altura”, es decir, $ICT < 0,50$ sería un objetivo saludable tanto en adultos como en niños³⁴.

La obesidad infantil se asocia con la presencia de FRCM persistiendo en la adultez hasta en un 60% siendo proporcional al desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles (DM2, enfermedad cardiovascular, ciertos tipos de cáncer, por ejemplo)³⁵, estos hechos respaldan la importancia de buscar complicaciones tempranas relacionadas con el peso en niños mediante la identificación de medidas de detección fáciles de usar y no costosas que el clínico pueda aplicar. Nuestro punto de corte del ICT para detectar obesidad es

comparable a los obtenidos por Gil y cols, en niños coreanos de 6 a 18 años, que fueron 0,51 en niños y 0,49 en niñas³⁶. Bacopoulou y cols en una muestra representativa de 1610 adolescentes griegos de 12 a 17 años en 2013, determinó el punto de corte de ICT de 0,50 con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 95% para la detección solo de obesidad en ambos sexos y todos los grupos de edad combinados⁹.

Dong-Hyun y cols se plantearon obtener puntos de cortes óptimos del ICT para la detección de obesidad general y SM a partir de una muestra de 3057 niños y adolescentes de 10 a 19 años que fueron incluidos en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de Corea (KNHANES, 2010-2014); para obesidad general se obtuvo ICT 0,47 para ambos sexos, obesidad central 0,50 en los niños y 0,48 en las niñas, TG elevados 0,43 y cHDL bajo 0,44 para ambos sexos ($p < 0,001$)³⁷.

Sung y cols en 2005-2006, con un total 14.842 niños chinos de 6 a 18 años de edad, cuestionaron la propuesta de que el ICT sea una medida independiente de la edad y sexo para estimar adiposidad central, ameritando estándares de referencia relacionados con la edad y el crecimiento en los niños; sus datos muestran que el ICT es dependiente de la edad para estimar la adiposidad central sobre todo en niños menores de 14 años, proporcionando valores de referencia y curvas de percentiles de la población estudiada²⁶. A diferencia de este estudio chino, en nuestro estudio, se realizaron varias curvas

COR por sexo y grupos de edad, obteniendo adecuado AUC para mismo punto de corte de 0,5; además, se calcularon los valores en percentiles del ICT distribuidos por sexo y grupos de edad en los niños y adolescentes de la muestra, y el valor del pc 90 coincidió con el del punto de corte para predicción de FRCM obtenido, correspondiendo a 0,50, por lo que se concluye que el mismo se puede aplicar con independencia de grupos de edad y sexo en la población local, coincidiendo con el punto de corte obtenido a nivel mundial por Ashwell y cols³⁴.

A diferencia de nuestros resultados, Elizondo-Montemayor y cols en 214 niños mexicanos con sobrepeso-obesidad y 47 en normopeso de 6 a 12 años en el 2010, concluyeron un punto de corte del ICT de 0,59 como un fuerte predictor del SM en esa población (sensibilidad 81,8%, especificidad 78,5%), mayor al nuestro para FRCM, mientras que el uso del punto de corte de 0,50 habitual proporcionaba una mejor sensibilidad (100%) pero a costa de una especificidad extremadamente baja (22,7%) en esa población mexicana. Si se compara el ICT con el IMC y CC, éste fue superior en su capacidad para predecir SM en dicha muestra¹⁰.

Min Zhao y cols en 3621 adolescentes estadounidenses de 12 a 17 años que participaron en NHANES durante 1999 hasta 2012, obtuvieron que el límite óptimo del ICT para predecir al menos tres FRCM (presión arterial sistólica y diastólica, triglicéridos, cLDL y glucosa en plasma en ayunas altos y cHDL bajo) fue de aproximadamente 0,50 utilizando los criterios IDF o ATP III, con valores que varían de 0,48 a 0,52 por sexo y raza; estos hallazgos confirman que el mensaje "mantenga su cintura a menos de la mitad de su estatura" es válido en adolescentes estadounidenses. Estos resultados coinciden con nuestros hallazgos, así como en la aseveración de que no se encontraron diferencias significativas en el uso de ICT, CC e IMC para predecir el riesgo de FRCM, cualquiera de éstos índices es igualmente válido para su uso en la práctica. Sin embargo, debido a que la predicción basada en el ICT sólo necesita un valor (0,50), este indicador puede ser más conveniente en la práctica³⁸.

Sardinha y cols en 4255 niños y adolescentes con un rango de 8-17 años de edad incluidos en el European Youth Heart Study y NHANES 2003-2004 y NHANES 2005-2006, establecieron los puntos de corte de ICT para la categoría de obesidad según el IMC en 0,50 para niños y 0,52 para niñas; estos individuos tenían una probabilidad 14 veces más alta de ser clasificados como de riesgo cardiometabólico en comparación con los de peso normal. De igual manera en esta muestra se evidenció que el IMC, CC e ICT se desempeñan de manera similar en el diagnóstico de niños y adolescentes con mayor riesgo cardiometabólico³⁹, similar a nuestros hallazgos.

Aristizábal y cols en una muestra de 346 niños y adolescentes colombianos con edades comprendidas entre 10 y 16 años, analizaron la presencia de múltiples FRCM diferentes a la CC (HOMA-IR alto, triglicéridos aumentados y cHDL bajo) y compararon la utilidad del ICT, la CC y el IMC en la detección de dichos factores, evidenciando que los tres fueron similares para identificar adolescentes con estas alteraciones, similar a nuestros resultados, donde los puntos de corte de los tres indicadores antropométricos fueron semejantes en la detección de individuos con insulina en ayunas y HOMA-IR altos. El riesgo de presentar múltiples FRCM en los sujetos con $ICT \geq 0,50$ fue de 3,76 (IC95%: 1,95-7,3) veces mayor que aquellos con menor ICT, este riesgo fue más bajo al obtenido en nuestro niños y adolescentes que fue de 11,02 (IC95%: 7,17-16,92). Los autores concluyeron que el ICT es una herramienta alternativa al IMC y a la CC cuando se tamizan adolescentes para identificar la presencia de FRCM⁴⁰.

Aguirre y cols en 395 niños y adolescentes de 10 a 15 años de edad de la ciudad de Guayaquil en Ecuador, determinaron la prevalencia de SM y su relación con el punto de corte de $ICT \geq 0,50$; en esta muestra la presencia general de SM fue del 9,37% (el 6,33% en niñas y el 3,04% en niños). Se detectó preHTA-HTA en el 13,7% de los niños, obesidad en el 1,8%, sobrepeso en el 15,2% y dislipidemia en el 70% de los sujetos; estas alteraciones fueron más frecuentes que en nuestros niños y adolescentes, excepto por la obesidad,

que se encontró en el 7,9% en nuestro estudio. Encontraron que el valor de ICT > 0,5 reflejó una sensibilidad del 100% en ambos sexos (67% de especificidad en niños y del 69% en niñas) para detectar SM e indicó un incremento de 2,2 veces el riesgo de SM en comparación al valor normal de ICT y peso normal; consideran que el ICT es una herramienta simple y práctica de utilizar para valorar el riesgo cardiovascular en estudios basados en la población⁴¹. En nuestro estudio, para la detección de FRCM, que contempla dos o más factores de riesgo, a diferencia del SM que incluye tres factores, el ICT $\geq 0,50$ tuvo una menor sensibilidad, de 54,6% pero mayor especificidad, de 90,1%, y mostró valores similares al uso del IMC y la CC > pc 90.

En nuestro trabajo se evidenció que el ICT resulta un parámetro antropométrico con una efectividad similar al IMC y CC en la detección de obesidad y de FRCM, con la ventaja de que no está influenciado por la variación en edad y sexo, por lo que no necesita tablas ni curvas por percentiles y su aplicación clínica es más sencilla, cómoda y rápida, siendo útil como parámetro antropométrico alternativo en niños y adolescentes. Sería recomendable realizar el estudio a nivel nacional para evaluar la aplicabilidad del punto de corte en la población venezolana.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2013;380:2197-2223.
2. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso, datos y cifras 2021. Accesado en Agosto 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among us adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care* 2004;27:2438-2443.
4. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics* 1998;101:E5. doi: 10.1542/peds.101.3.e5.
5. Cho SJ, Kim EY, Rho YI, Yang ES, Park YB, Moon KR, Lee CG. The long-term follow-up studies of childhood obesity after puberty. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;6:47-53.
6. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* 2010;375:1737-1748.
7. Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and risk of the adult metabolic syndrome: A systematic review. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:1-11.
8. Nader PR, O'Brien M, Houts R, Bradley R, Belsky J, Crosnoe R, Friedman S, Mei Z, Susman EJ. Identifying risk for obesity in early childhood. *Pediatrics* 2006;118:e594-601. doi: 10.1542/peds.2005-2801.
9. Bacopoulou F, Efthymiou V, Landis G, Rentoumis A, Chrousos GP. Waist circumference, waist-to-hip ratio and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Greek adolescents. *BMC Pediatr* 2015;15:50. doi: 10.1186/s12887-015-0366-z.
10. Elizondo-Montemayor L, Serrano-González M, Ugalde-Casas PA, Bustamante-Careaga H, Cuello-García C. Waist to height: cutoff matters in predicting metabolic syndrome in mexican children. *Metab Syndr Relat Disord* 2011;9:183-190.
11. Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. Utility of different measures of body fat distribution in children and adolescents. *Am J Epidemiol* 2000;152:1179-1184.
12. Savva S, Lamnisos D, Kafatos A. Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:403-419.
13. Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, Foran MI, Gutin B, Fox KR, Peters DM, Barbeau P, De Simone M, Pietrobelli A. Cross validation the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2006; 30:23-30.
14. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:198-205.
15. Lee S, Bacha F, Arslanian SA. Waist circumference, blood pressure, and lipid components of the metabolic syndrome. *J Pediatr* 2006;149:809-816.
16. Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, Georgiou C, Kafatos A. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Metab Disord* 2000;24:1453-1458.
17. Hsieh SD, Yoshinaga H. Do people with similar waist circumference share similar health risks irrespective of height? *Tohoku J Exp Med* 1999;188:55-60. doi: 10.1620/tjem.188.55.
18. Mihalopoulos NL, Holubkov R, Young P, Dai S, Labarthe DR. Expected changes in clinical measures of adiposity during puberty. *J Adolesc Health* 2010;47:360-366.

19. Hsieh SD, Muto T. The superiority of waist-to-height ratio as an anthropometric index to evaluate clustering of coronary risk factors among non-obese men and women. *Prev Med* 2005;40:216-220.
20. Rodríguez Pérez M, Cabrera de León A, Aguirre-Jaime A, Domínguez Coello S, Brito Díaz B, Almeida González D, Borges Alama C, Castillo Rodríguez JC, Carrillo Fernández L, González Hernández A, Aleman Sánchez JJ. El cociente perímetro abdominal/estatura como índice predictor de riesgo cardiovascular y diabetes. *Med Clin (Barc)* 2010;134:386-391.
21. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: A meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008;61:646-653.
22. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2012;13:275-286.
23. Zeng Q, He Y, Dong S, Zhao X, Chen Z, Song Z, Chang G, Yang F, Wang F. Optimal cut-off values of BMI, waist circumference and waist:height ratio for defining obesity in Chinese adults. *Br J Nutr* 2014;112:1735-1744.
24. Ashwell M. Waist to height ratio and the Ashwell shape chart could predict the health risks of obesity in adults and children in all ethnic groups. *Nutrition Food Science* 2005;35:359-364.
25. Brambilla P, Bedogni G, Heo M, Pietrobelli A. Waist circumference to height ratio predicts adiposity better than body mass index in children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:943-946.
26. Sung R, So HK, Choi KCH, Nelson E, Li A, Yin J, Kwok Ch, Ng PCH, Fok TF. Waist circumference and waist-to-height ratio of Hong Kong Chinese children. *BMC Public Health* 2008;8:324. doi: 10.1186/1471-2458-8-324.
27. Mederico M, Paoli M, Zerpa Y, Briceño Y, Gómez R, Martínez JL, Camacho N, Cichetti R, Molina Z, Mora Y, Valeri L, Grupo de trabajo CREDEFAR. 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.
28. Villalobos M, Mederico M, Paoli M, Briceño Y, Zerpa Y, Gómez-Pérez R, Camacho N, Martínez J L, Valeri L, Arata-Bellabarba G, Grupo de Estudio CREDEFAR. Síndrome metabólico en escolares y adolescentes de la ciudad de Mérida-Venezuela: comparación de resultados utilizando valores de referencia locales e internacionales (estudio CREDEFAR). *Endocrinol Nutr* 2014;61:474-485.
29. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Anthropometry procedures manual. January 2007. Accesado en junio 2010. Disponible en: https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/manual_an.pdf
30. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
31. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-2539.
32. López M, Landaeta M. Manual de crecimiento y desarrollo. Caracas: Fundacredesa; 1991.
33. Luna M, Zerpa Y, Briceño Y, Gómez R, Camacho N, Valeri L, Paoli M, grupo de trabajo CREDEFAR. Valores de insulina basal y post carga de glucosa oral, HOMA-IR y QUICKI, en niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela. Influencia del sexo y estadio puberal (estudio CREDEFAR). *Rev Venez Endocrinol Metab* 2014;12:177-190.
34. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr* 2005;56:303-307.
35. Thompson DR, Obarzanek E, Franko DL. Childhood overweight and cardiovascular disease risk factors: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 2007;150:18-25.
36. Gil JH, Lee MN, Lee HA, Park H, Seo JW. Usefulness of the waist circumference-to-height ratio in screening for obesity in Korean children and adolescents. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;13:180-192.
37. Dong-Hyun Ch, Yang-Im H, Jae-Heon K, Kyoungwoo K, Young Gyu Ch, Soo-Min H, Eun Byul Ch. Usefulness of the waist circumference-to-height ratio in screening for obesity and metabolic syndrome among Korean Children and Adolescents: Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2010-2014. *Nutrients* 2017;9: 256. doi:10.3390/nu9030256.
38. Min Z, Pascal B, Chuanwei M, Bo X. Performance of different adiposity measures for predicting cardiovascular risk in adolescents. *Sci Rep* 2017;7:43686. doi: 10.1038/srep43686.
39. Sardinha LB, Santos DA, Silva AM, Grøntved A, Andersen LB, Ekelund U. A comparison between BMI, waist circumference, and waist-to-height ratio for identifying cardio-metabolic risk in children and adolescents. *PLoS ONE* 2017; 11: e0149351. doi:10.1371/journal.pone.0149351
40. Aristizabal JC, Estrada-Restrepo A, Barona J. Waist-to-height ratio may be an alternative tool to the body mass index for identifying Colombian adolescents with cardiometabolic risk factors. *Nutr Hosp* 2019;36:96-102.
41. Aguirre PF, Coca A, Aguirre MF, Celis G. Waist-to-height ratio and sedentary lifestyle as predictors of metabolic syndrome in children in Ecuador. *Hipertens Risk Vasc* 2018;35:101-109. doi: 10.1016/j.hipert.2017.09.002.

HIPERCALCEMIA SEVERA ASOCIADA A SARCOIDOSIS EXTRA-PULMONAR.

Elisabeth La Rotta-Nuñez¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

¹Servicio de Obstetricia y Ginecología, Sanitas Medical Center, Coral Springs, Florida, Estados Unidos. ²Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(3): 159-164

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de hipercalcemia severa asociada a sarcoidosis extra-pulmonar.

Caso Clínico: Paciente de 51 años, natural de Florida, Estados Unidos y atendida en Sanitas Medical Center en Florida, quien presentó náuseas, vómitos, confusión, somnolencia, anorexia y malestar general, acompañados de pérdida de peso. Al examen físico el abdomen era blando, depresible, no doloroso, con evidencia de linfadenopatías inguinales bilaterales, blandas e indoloras. Los resultados de laboratorio mostraron concentraciones séricas de calcio corregido de 13,9 mg/dL, parathormona de 9 pg/mL (VN: 10-55), y la proteína relacionada con la parathormona fue indetectable. Las concentraciones de 25-hidroxitamina D (51 ng/mL), 1,25-dihidroxitamina D (91 pg/mL) y calciuria de 24 horas también estaban elevados (607 mg). La radiografía de tórax fue negativa para cualquier proceso cardiopulmonar o adenopatía hilar. La tomografía computarizada mostró linfadenopatías pélvicas. La biopsia por aspiración de las linfadenopatías inguinales reveló hallazgos compatibles con granulomas no caseificantes. En vista de los hallazgos clínicos, de laboratorio y anatomopatológicos, la paciente fue diagnosticada con hipercalcemia severa asociada a sarcoidosis extra-pulmonar y tratada con prednisolona.

Conclusión: La sarcoidosis es un trastorno granulomatoso multisistémico caracterizado por granulomas no caseificantes en múltiples órganos. La hipercalcemia es un signo de hiperparatiroidismo primario, pero también puede ser un signo de una enfermedad granulomatosa activa, como la sarcoidosis. La producción de vitamina D por los granulomas aumenta el riesgo de hipercalcemia.

Palabras clave: Hipercalcemia; sarcoidosis; enfermedad granulomatosa; vitamina D; granuloma.

SEVERE HYPERCALCEMIA ASSOCIATED WITH EXTRA PULMONARY SARCOIDOSIS.

ABSTRACT

Objective: To present a case of severe hypercalcemia associated with extra-pulmonary sarcoidosis.

Case Report: A 51-year-old female patient from Florida, United States, attended in Sanitas Medical Center, Florida; presented nausea, vomiting, confusion, drowsiness, anorexia, and general malaise, accompanied by weight loss. On physical examination, the abdomen was soft, depressible, and non-painful, with evidence of bilateral, soft, painless inguinal lymphadenopathy. Laboratory results showed serum corrected calcium concentrations of 13.9 mg/dL, parathormone of 9 pg/mL (NV: 10-55), and parathormone-related protein was undetectable. Concentrations of 25-hydroxyvitamin D (51 ng/mL), 1,25-dihydroxyvitamin D (91 pg/mL), and 24-hour calciuria were also elevated (607 mg). Chest radiography was negative for any cardiopulmonary processes or hilar adenopathy. Computed

Artículo recibido en: enero 2023. Aceptado para publicación en: septiembre 2023.
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com

tomography showed pelvic lymphadenopathy. Aspiration biopsy of the inguinal lymphadenopathies revealed findings compatible with non-caseating granulomas. In view of the clinical, laboratory, and anatomopathologic findings, the patient was diagnosed with severe hypercalcemia associated with extra-pulmonary sarcoidosis and treated with prednisolone.

Conclusions: Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disorder characterized by non-caseating granulomas in multiple organs. Hypercalcemia is a sign of primary hyperparathyroidism but may also be a sign of an active granulomatous disease, such as sarcoidosis. Vitamin D production by granulomas increases the risk of hypercalcemia.

Key words: Hypercalcemia; sarcoidosis; granulomatous disease; vitamin D; granuloma.

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad crónica, inflamatoria y multisistémica de etiología desconocida. Está caracterizada por la formación de granulomas no caseificantes que afectan predominantemente a los pulmones. No obstante, también puede afectar a órganos extra-pulmonares, como ganglios linfáticos, piel, ojos, corazón y sistema nervioso, entre otros¹.

Entre las manifestaciones sistémicas de la sarcoidosis, la hipercalcemia es común debido a la producción ectópica de 1,25-dihidroxitamina D por los granulomas². Las diferentes manifestaciones clínicas y la severidad de la hipercalcemia pueden llevar a errores diagnósticos al considerar posibles orígenes neoplásicos, inflamatorios o por otras enfermedades granulomatosas, produciendo retrasos en el tratamiento³. Se presenta un caso de hipercalcemia severa asociada a sarcoidosis extra-pulmonar.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 51 años, natural de Florida, Estados Unidos y atendida en Sanitas Medical Center en Florida, quien acudió a la emergencia por presentar náuseas, vómitos, confusión, somnolencia, anorexia y malestar general desde hacía aproximadamente 15 días, acompañado de pérdida de peso de 7-9 kilogramos de forma involuntaria en los últimos 6 meses. La paciente refería antecedentes de hipertensión y dislipidemia desde hacía tres años e histerectomía abdominal sin conservación de anexos por neoplasia maligna de

endometrio hacía 14 meses. Negaba antecedentes de tuberculosis y de exposición a la misma, hábito tabáquico, consumo de alcohol o drogas ilícitas y antecedentes familiares de importancia.

En la exploración física, la paciente presentaba moderada deshidratación de piel y mucosas, con disminución de la turgencia cutánea. Los signos vitales fueron presión arterial de 105/52 mm de Hg y frecuencia cardiaca de 110 latidos por minuto. El murmullo vesicular estaba audible en ambos campos pulmonares sin agregados. El abdomen era blando, depresible, no doloroso, con evidencia de varias linfadenopatías inguinales bilaterales, blandas y no dolorosas. El resto del examen físico, incluyendo el examen neurológico, estaba dentro de límites normales.

Los resultados de pruebas de laboratorio al ingreso (recuento de glóbulos blancos, pruebas de función hepática, tiroidea, pancreática y renal, inmunoglobulinas séricas, electroforesis de proteínas en sangre y orina) estaban dentro de límites normales. Las concentraciones séricas de calcio corregido al ingreso fueron de 13,9 mg/dL (valor normal-VN: 8,7-10,4 mg/dL) y calcio ionizado 1,6 mmol/L (VN: 1,1-1,3 mmol/L). Por otra parte, las concentraciones de parathormona eran bajas (9 pg/mL, VN: 10-55 pg/mL) y las concentraciones de proteína relacionada a la parathormona fueron indetectable (VN: 14-27 pg/mL). Las concentraciones de 25-hidroxitamina D (51 ng/mL; VN de 10-30 ng/mL), 1,25-dihidroxitamina D (91 pg/mL; VN: 18-78 pg/mL) y calciuria en 24 horas estaban elevados (607 mg; VN hasta 250 mg/24 horas). El análisis de muestras de es-

puto para identificar el complejo *Mycobacterium tuberculosis* fue negativa, al igual que los marcadores tumorales y las pruebas de cribado para patologías autoinmunes como el factor reumatoide, los anticuerpos antinucleares, los anticuerpos citoplasmáticos, anti-neutrófilos y perinucleares.

La radiografía de tórax fue negativa para cualquier proceso cardio-pulmonar o adenopatía hiliar. Las imágenes de tomografía axial computada sin contraste mostraron linfadenopatías pélvicas, con características inflamatorias reactivas, la mayor medía $2,2 \times 1,2$ centímetros, sin otras anomalías que sugerían una localización ganglionar secundaria o linfoma (figura 1). La ecografía renal no mostró cambios anatómicos del parénquima renal o del sistema pielocalicial. No había evidencia de linfadenopatías en la tomografía computarizada de tórax.



Fig. 1. Imagen de tomografía computada de la pelvis. Las flechas indican los ganglios linfáticos aumentados de tamaño.

La revisión de los hallazgos histológicos quirúrgicos reveló la presencia de granulomas no caseificantes en nueve de los 16 ganglios linfáticos extirpados durante la histerectomía, sin evidencia de malignidad. La paciente fue sometida a biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ecografía de las linfadenopatías inguinales. El análisis anatomopatológico reveló intensos infiltrados linfocitarios, posiblemente de naturaleza reactiva inflamatoria, asociados a células epitelioides

sin necrosis caseosa. Las tinciones para hongos y micobacterias fueron negativas. En vista de los hallazgos, clínicos, de laboratorio y anatomopatológicos, la paciente fue diagnosticada con hipercalcemia severa asociada a sarcoidosis extrapulmonar.

Inicialmente, la paciente fue tratada con rehidratación intravenosa, calcitonina y diuréticos, así como con bifosfonatos, ya que aún era desconocido el diagnóstico de sarcoidosis. Este tratamiento produjo mejoría clínica con disminución de las concentraciones séricas de calcio, pero éstas permanecieron por encima de 11 mg/dL. Una vez que fue diagnosticada, se inició tratamiento con prednisolona (1 mg/Kg de peso una vez al día), lográndose la normalización de los valores de calcio sérico al sexto día de tratamiento. Fue dada de alta para seguimiento ambulatorio y referida al servicio de cirugía para su valoración.

Luego de seis semanas de tratamiento, las concentraciones séricas de calcio y parathormona estaban dentro de valores normales y las imágenes de tomografía computada mostraron resolución casi completa de las linfadenopatías pélvicas e inguinales. A los cinco meses de tratamiento, la prednisolona comenzó a retirarse en forma progresiva y finalmente fue suspendida. La paciente ha permanecido asintomática y los valores de calcio sérico / parathormona dentro de límites normales durante los 12 meses posteriores a la suspensión del tratamiento.

DISCUSIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad con gran variedad de manifestaciones clínicas que imitan a otras condiciones. La presentación más común es con linfadenopatías hiliares paralelas al eje traqueobronquial, asociada con afectación pulmonar intersticial, que puede conducir a fibrosis. Se ha propuesto que la alteración de la respuesta inmune a la infección crónica, por micobacterias, propionobacterias, hongos, virus y espiroquetas, puede ser responsable del desarrollo de esta condición. La presentación de antígenos procedentes de estos microorganismos o de glicoproteína/

polipéptidos generados por hiperactividad de los macrófagos parece potenciar el daño tisular, llevando al desarrollo de granulomas⁴.

Los síntomas y severidad de la sarcoidosis varían desde síntomas inespecíficos como astenia, hasta síntomas específicos según el sistema u órgano afectado. El diagnóstico está basado en la combinación de marcadores bioquímicos (concentraciones séricas de calcio corregido), de imágenes (linfadenopatías hilares) e histológicas (granulomas no caseificantes)^{1,2}. Los estudios de laboratorio no suelen ser diagnósticos, pero pueden caracterizarse por anemia, trombocitopenia o neutropenia. La sarcoidosis extrapulmonar puede mostrar hallazgos inespecíficos en el diagnóstico por imagen. La tomografía computarizada, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones tienen gran potencial para la evaluación de lesiones focales en la sarcoidosis. Las lesiones hipoecoicas e hiperecoicas, pero también las tumoraciones isoecoicas, pueden destacarse claramente tras la inyección del medio de contraste⁵. En el presente caso, la paciente presentó síntomas inespecíficos, pero los informes de la cirugía previa, junto con los hallazgos de laboratorios e imágenes permitieron realizar el diagnóstico de sarcoidosis.

La hipercalcemia asociada a la sarcoidosis fue descrita por primera vez en 1939 y desde entonces la alteración del metabolismo del calcio es considerada un elemento clave de la enfermedad, ya que aparece en 10-53% de los casos de sarcoidosis⁶. La alteración de la regulación de la vitamina D es la causa más común de hipercalcemia en la sarcoidosis y puede ocurrir en cualquier momento durante el curso de la enfermedad³. Esto es el resultado de la mayor actividad de la 1 α hidroxilasa en los macrófagos activados en el granuloma, que convierte 25hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D, la forma activa de la vitamina D, que suprime la parathormona^{7,8}. Esto resulta en alteraciones del metabolismo del calcio con aumento de la absorción intestinal y del recambio óseo en la sarcoidosis con niveles normales de calcio y pueden producirse exacerbaciones durante los meses de mayor exposición a la luz solar⁹.

Como fue evidente en este caso, el hiperparatiroidismo primario es el principal diagnóstico diferencial de la hipercalcemia asociada a sarcoidosis. Esta condición está caracterizada por hipercalcemia, concentraciones bajas de 25-hidroxivitamina D y concentraciones altas de 1,25-dihidroxivitamina D. Sin embargo, las concentraciones de parathormona están elevadas. Por lo tanto, la evaluación de la hipercalcemia en los casos de sarcoidosis debe incluir siempre la medición de parathormona para diferenciar ambas entidades¹⁰.

La hipercalcemia es otra manifestación común presente en cerca de un tercio de los casos y pueden causar nefrocalcinosis, nefritis túbulointersticial (7%-27% de los casos), nefrolitiasis e insuficiencia renal (menos de 1% de los casos)¹⁰. En el riñón, la hipercalcemia provoca vasoconstricción de las arteriolas aferentes e inhibición de la ATPasa sodio-potasio, lo que causa disminución de la tasa de filtración glomerular, pérdida urinaria de sodio, poliuria y deshidratación. La sobrecarga de calcio intracelular y la obstrucción tubular por precipitados de calcio pueden conducir a necrosis tubular. Estas alteraciones generalmente son reversibles, sin embargo, la hipercalcemia de larga duración puede provocar nefrocalcinosis y alteraciones irreversibles. Una vez detectada la hipercalcemia, aparte de determinar la concentración de parathormona, es necesario medir las concentraciones de albúmina sérica, calcio ionizado y calciuria en 24 horas. En los casos de insuficiencia renal, es obligatorio realizar el aclaramiento de creatinina en 24 horas y la ecografía abdominal para excluir la posibilidad de nefrolitiasis o nefrocalcinosis¹¹. La confirmación histológica de la sarcoidosis puede ser necesaria para excluir otras condiciones¹². En el presente caso, aunque la paciente presentaba valores elevados de calciuria en 24 horas, no hubo alteraciones de la morfología y/o función renal secundarios a la hipercalcemia. Además, el diagnóstico fue confirmado por biopsia de las linfadenopatías.

Los tumores malignos también son causas frecuentes de hipercalcemia severa. Las neoplasias más comunes asociadas a hipercalcemia son linfoma, cáncer de pulmón de células escamosas

y mieloma múltiple. Aunque la fisiopatología de la hipercalcemia es diferente en cada tipo de neoplasia maligna, la mayoría están asociados a concentraciones séricas bajas de parathormona¹. Además, es necesario tener precaución en los pacientes con antecedentes de neoplasias malignas, ya que la sarcoidosis puede simular recidivas neoplásicas o metástasis¹³.

En los pacientes con sarcoidosis extra-pulmonar debe evaluarse la afección pulmonar y de otros sistemas al momento del diagnóstico y durante el seguimiento. En la sarcoidosis aislada debe considerarse el uso de fármacos inmunosupresores como esteroides, metotrexato y azatioprina cuando los síntomas son persistentes. No obstante, alrededor del 60% de los pacientes sintomáticos muestran remisión espontánea¹⁴. Los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento y deben ser evaluados con regularidad; aquellos con afección extra-pulmonar aislada generalmente tienen buen pronóstico sin tratamiento médico¹⁵.

El tratamiento de la hipercalcemia en general depende de la severidad de los síntomas. La hipercalcemia asintomática y leve asociada a sarcoidosis puede ser tratada con ingestión de más de 2 litros de líquidos al día, reducción al mínimo de la exposición a la luz solar y evitar la suplementación de vitamina D. El objetivo del tratamiento es prevenir complicaciones renales y óseas a largo plazo¹⁶.

El manejo terapéutico para los casos de la hipercalcemia severa es realizado con prednisolona y fluidoterapia endovenosa³. Los corticoides corrigen las concentraciones séricas de calcio inhibiendo la enzima 1- α -hidroxilasa, disminuyendo la absorción gastrointestinal de calcio y la producción de proteína relacionada a la parathormona por parte de los macrófagos e inhibiendo la función de los osteoclastos¹⁷. La calcitonina y los diuréticos de asa deben considerarse en circunstancias específicas. Existen informes del uso de bifosfonatos solos o en combinación con esteroides, especialmente cuando es necesario evitar los efectos secundarios de los esteroides en pacientes con comorbilidades, como

diabetes mellitus. Sin embargo, en los casos de hipercalcemia asociada a sarcoidosis, estos tienen escaso o nulo efecto sobre la sintomatología¹⁸. Este caso demuestra que los bifosfonatos disminuyeron las concentraciones séricas de calcio, pero este efecto fue insuficiente para lograr el objetivo terapéutico que si fue alcanzado por el uso de corticosteroides.

CONCLUSIÓN

La sarcoidosis es un trastorno granulomatoso multisistémico caracterizado por granulomas no caseificantes en múltiples órganos. La hipercalcemia es una anomalía clínica y de laboratorio común asociada a esta patología. Esta es más comúnmente un signo de hiperparatiroidismo primario, pero también puede ser un signo de una enfermedad granulomatosa activa, como la sarcoidosis. La producción de vitamina D por los granulomas aumenta el riesgo de hipercalcemia.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saha BK, Burns SL, Foulke LA, Judson MA. Rare case of parathyroid gland sarcoidosis presenting with hypercalcaemia. *BMJ Case Rep* 2019;12:e230598. doi: 10.1136/bcr-2019-230598.
2. Gaddam M, Ojinnaka U, Ahmed Z, Kannan A, Quadir H, Hakobyan K, Mostafa JA. Sarcoidosis: Various presentations, coexisting diseases and malignancies. *Cureus* 2021;13:e16967. doi: 10.7759/cureus.16967.
3. Gianella F, Hsia CC, Sakhae K. The role of vitamin D in sarcoidosis. *Fac Rev* 2020;9:14. doi: 10.12703/b/9-14.
4. Jayakrishnan B, Al-Mubaihsi SM, Kashoub MS, George J. Hypercalcaemia: A portent of sarcoidosis in cystic fibrosis. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2018;18:e533-e536. doi: 10.18295/squmj.2018.18.04.018.
5. Tana C, Schiavone C, Ticinesi A, Ricci F, Giamberardino MA, Cipollone F, Silingardi M, Meschi T, Dietrich CF. Ultrasound imaging of abdominal sarcoidosis: State of the art. *World J Clin Cases* 2019;7:809-818. doi: 10.12998/wjcc.v7.i7.809.
6. Judson MA. Screening sarcoidosis patients for occult disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;41:741-757. doi: 10.1055/s-0040-1709496.
7. Papanikolaou IC, Tabila B, Tabila K, Borok Z, Sharma O, Gould MK. Vitamin D status in sarcoidosis: a cross-sectional

- study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018;35:154-159. doi: 10.36141/svdlld.v35i2.6199.
8. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev* 2016;37:521-547. doi: 10.1210/er.2016-1070.
 9. Judson MA. Advances in the diagnosis and treatment of sarcoidosis. *F1000Prime Rep* 2014;6:89. doi: 10.12703/P6-89.
 10. Sawahata M, Sugiyama Y. An epidemiological perspective of the pathology and etiology of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016;33:112-116.
 11. Menezes M, Patarata E. Renal sarcoidosis: a rare case. *BMJ Case Rep* 2018;11:e227023. doi: 10.1136/bcr-2018-227023.
 12. Jain R, Yadav D, Puranik N, Guleria R, Jin JO. Sarcoidosis: Causes, diagnosis, clinical features, and treatments. *J Clin Med* 2020;9:1081. doi: 10.3390/jcm9041081.
 13. Spiekermann C, Kuhlencord M, Huss S, Rudack C, Weiss D. Coexistence of sarcoidosis and metastatic lesions: A diagnostic and therapeutic dilemma. *Oncol Lett* 2017;14:7643-7652. doi: 10.3892/ol.2017.7247.
 14. Tanimoto A, Shibata M, Honma Y, Morino K, Kusanaga M, Abe S, Harada M. Two cases with isolated splenic sarcoidosis diagnosed by an ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Intern Med* 2023;62:2077-2083. doi: 10.2169/internalmedicine.0409-22.
 15. Judson MA. The management of sarcoidosis in the 2020s by the primary care physician. *Am J Med* 2023;136:534-544. doi: 10.1016/j.amjmed.2023.02.014.
 16. Belperio JA, Shaikh F, Abtin FG, Fishbein MC, Weigt SS, Saggarr R, Lynch JP. Diagnosis and treatment of pulmonary sarcoidosis: A review. *JAMA* 2022;327:856-867. doi: 10.1001/jama.2022.1570.
 17. Pinkston P, Saltini C, Müller-Quernheim J, Crystal RG. Corticosteroid therapy suppresses spontaneous interleukin 2 release and spontaneous proliferation of lung T lymphocytes of patients with active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1987;139:755-760.
 18. Mangialardi P, Harper R, Albertson TE. The pharmacotherapeutics of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022;15:51-64. doi: 10.1080/17512433.2022.2032657.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTRO-ENTERO-PANCREÁTICOS EN PEDIATRÍA. UN RARO E INTERESANTE HALLAZGO INCIDENTAL.

Daniel Morales, María E Velásquez, Néstor Villegas Issa, Lisette Palma.

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Niños JM De Los Ríos, Caracas, Dto. Capital, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(3): 165-170

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de Tumor Neuroendocrino (TNE), muy infrecuente en la edad pediátrica.

Caso clínico: Se presenta escolar femenina de 9 años de edad con clínica de dolor abdominal llevada a mesa operatoria por abdomen agudo quirúrgico con extirpación de apéndice cecal en fase hemorrágica-gangrenosa. Los estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos demuestran tumor neuroendocrino bien diferenciado, iniciando valoración oportuna por oncología y endocrinología. Paciente asintomática, con seguimiento clínico y paraclínico regular a fin de descartar posibles lesiones infiltrativas secundarias en fase temprana, que permitan una intervención terapéutica oportuna y un adecuado manejo del caso.

Conclusión: Los Tumores Neuroendocrinos (TNE) constituyen un raro y heterogéneo grupo de neoplasias de tipo epitelial con diferenciación celular predominantemente neuroendocrina. Estas neoplasias se caracterizan por ser productoras de neuropéptidos, neuromoduladores y/o neurotransmisores que tienen función hormonal. Se presentan de manera infrecuente en la edad pediátrica con una incidencia global de 0,3 a 0,9% de todos los hallazgos casuales de biopsias post- apendicectomías. La experiencia con el presente caso indica estar alertas por su sintomatología inespecífica.

Palabras clave: Tumor neuroendocrino; tumor neuroendocrino gastrointestinal; cromogranina, pediatría.

GASTRO-ENTERO-PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS IN PEDIATRICS. A RARE AND INTERESTING INCIDENTAL FINDING.

ABSTRACT

Objective: To present a case of Neuroendocrine Tumor (NET), very rare in pediatric age.

Clinical case: This is a 9-year-old female schoolchild with symptoms of abdominal pain that warrants surgery for acute surgical abdomen with removal of the cecal appendix in the hemorrhagic-gangrenous phase. Histopathological and immunohistochemical studies demonstrate a well-differentiated neuroendocrine tumor, initiating timely evaluation by oncology and endocrinology. Asymptomatic patient, with regular clinical and paraclinical follow-up in order to rule out possible secondary infiltrative lesions in the early phase, allowing timely therapeutic intervention and adequate management of the case.

Conclusion: Neuroendocrine Tumors (NETs) constitute a rare and heterogeneous group of epithelial-type neoplasms with predominantly neuroendocrine cellular differentiation. These neoplasms are characterized by being producers of neuropeptides, neuromodulators and/or neurotransmitters that have a hormonal function. They occur infrequently in pediatric age with an overall incidence of 0.3 to 0.9% of all incidental findings in

Artículo recibido en: junio 2023. Aceptado para publicación en: octubre 2023.

Dirigir correspondencia a: Daniel Morales. Email: mhumberto35@gmail.com

post-appendectomy biopsies. The experience with the present case indicates to be alert due to its non-specific symptomatology.

Key words: Neuroendocrine tumor; gastrointestinal neuroendocrine tumor; chromogranin; pediatrics.

INTRODUCCIÓN

Los Tumores Neuroendocrinos (TNE) constituyen un raro y heterogéneo grupo de neoplasias de tipo epitelial con diferenciación celular predominantemente neuroendocrina¹. Los TNE que se originan a partir de células neuroendocrinas del intestino embriológico se denominan Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP). Las localizaciones más frecuentes son el sistema gastrointestinal y el pulmón, aunque pueden surgir en cualquier órgano del cuerpo, debido a que estas células se distribuyen en la etapa embrionaria por todo el organismo². Estas neoplasias se caracterizan por ser productoras de neuropéptidos, neuromoduladores y/o neurotransmisores que tienen función hormonal¹.

La incidencia anual de los TNE-GEP se encuentra establecida en aproximadamente de 5 a 7 casos por cada 100.000 habitantes, diagnosticándose generalmente en la cuarta o quinta década de la vida y con mayor frecuencia en el sexo femenino³. Su aparición es excepcional en la edad pediátrica, con una incidencia global documentada en 1,14 a 2,8 casos por cada 1.000.000 niños, lo cual representa entre el 0,3 y 0,9%, siendo el apéndice cecal la principal ubicación en este grupo etario, se diagnostica generalmente de manera incidental, al ser revelada entre los hallazgos de las biopsias apendiculares⁴. El hígado, el intestino delgado y el páncreas, constituyen otras localizaciones descritas menos frecuentes³.

Los TNE-GEP se presentan en el 30-80% de los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) pudiendo ser la forma de presentación inicial. Típicamente aparecen a edades más tempranas, pueden ser o no funcionales por lo que se resalta la importancia del seguimiento continuo hormonal e imagenológico de órganos endocrinos ante el hallazgo de un TNE-GEP⁵. Algunos pacientes sin tratamiento con tumores no

funcionantes pueden permanecer asintomáticos por años, mientras que otros sintomáticos requieren de terapia⁴.

El diagnóstico de TNE-GEP está basado en la sintomatología clínica, la evaluación endoscópica, la imagenología anatómica y nuclear, así como en la concentración de hormonas y la histología⁴.

Se presenta el caso de escolar femenina de 9 años con el hallazgo casual de TNE-GEP apendicular, describiendo sus manifestaciones clínicas, hallazgos histopatológicos, inmunohistoquímicos y evolución.

CASO CLÍNICO

Escolar femenina de 9 años, natural del estado Zulia, procedente del Estado Trujillo, sin antecedentes mórbidos de relevancia ni historia familiar conocida, quien presenta cuadro clínico caracterizado por dolor abdominal en fosa ilíaca derecha, descrito como continuo, de intensidad moderada, el cual presenta acalmia posterior a recibir tratamiento sintomático. Un mes más tarde acude a centro hospitalario de su localidad, por reaparición de la clínica antes descrita, diagnosticándose abdomen agudo quirúrgico, por lo que realizan laparotomía exploradora con hallazgos macroscópicos sugestivos de apéndice cecal en fase hemorrágica-gangrenosa, procediendo a su exéresis y posterior estudio anatomopatológico con evolución post-operatoria sin complicaciones, siendo egresada en condiciones estables.

El informe anatomopatológico describe apéndice cecal con medidas de 4x1x1cms concluyendo: tumor carcinoide, focalmente infiltrante. Por este hallazgo es referida al Servicio de Oncología del Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos", donde se someten a revisión los bloques celulares (Figura 1).



Fig. 1. Registro fotográfico de bloques celulares de la paciente.

El estudio histopatológico mostró un patrón celular predominante trabecular, compromiso tumoral de submucosa, muscular propia y subserosa y conteo mitótico menor a 2 mitosis/mm². El estudio inmunohistoquímico reportó sinaptofisina, y cromogranina positivos, índice de proliferación Ki-67 de 1%, Citoqueratina AE1/AE3: negativo, concluyendo en base a estos hallazgos el diagnóstico de tumor neuroendocrino bien diferenciado, siendo referida a la consulta de endocrinología.

La paciente fue evaluada en nuestro servicio en el postoperatorio tardío (63 días); se encontraba en condiciones generales estables. Talla/Edad P90-97, Peso/Edad: P90-97. signos vitales dentro

del rango de la normalidad, ausencia de manifestaciones cutáneas y neurofibromas, tiroides palpable normal, sin adenomegalias palpables, abdomen con cicatriz postquirúrgica en fosa iliaca derecha, sin signos de flogosis, blando, depresible, sin evidencia de visceromegalias, genitales externos de aspecto femeninos, configuración normal. Tanner: Axilar 1, Glandula Mamaria II y Vello Pubico III.

Como parte del plan de estudio se realizan estudios de imagen, radiografía de tórax, ecografía pélvica y TAC de abdomen-pelvis contrastada, que no demuestran la presencia de lesiones. De igual manera se solicitan determinaciones plasmáticas periódicas: perfil hormonal y marcadores bioquímicos que resultan sin alteraciones (tabla I).

Paciente que se mantiene asintomática, con seguimiento interdisciplinario a cargo de endocrinología y oncología infantil, sin medicación, con controles clínicos y paraclínicos regulares a fin de descartar posibles lesiones infiltrativas secundarias en fase temprana, que permitan una intervención terapéutica oportuna y un adecuado manejo del caso.

Tabla I. Perfil hormonal / marcadores bioquímicos.

	Cromogranina ng/mL	Serotonina ng/mL	Anticuerpos Anti Microsomales UI/ml	DHEAS ng/ml	Glicemia mg/dl	Insulina basal UI/mL	TSH uUI/mL	T4 Libre ng/mL	PTH pg/ml	Fósforo mg/dl	Calcio mg/dl
01/12/2021	114,21	47,10									
04/02/2022			< 5	1,71	91	17,0					
25/02/2022							3,62	0,91	30,1	4,2	9,3
05/04/2022	91,21	44,10									
22/06/2022	97,82	48,09									
04/08/2022	94,70										
Valor de Referencia	1,8 – 93	50-220		0,03-5,88	60-110	4-25	0,5-5,0	0,70-1,48	10-55	3,2-5,7	8,5-10,5

DISCUSIÓN

Los TNE-GEP son una posibilidad diagnóstica endocrino-oncológica, ya que, a pesar de su baja incidencia, menos del 1% de las malignidades gastrointestinales en la edad pediátrica⁴, pudieran representar una morbilidad significativa, requiriendo de seguimiento a lo largo de la vida, no con-

tando actualmente en nuestro país con registros de estos tumores en la edad adulta o pediátrica.

Los TNE-GEP pueden ser esporádicos, como en el caso antes expuesto, o estar asociados a el MEN I, al Síndrome de Von Hippel Lindau o la Neurofibromatosis tipo I⁶; se reporta que su incidencia ha venido en ascenso en las últimas

décadas, quizás en relación con la mejoría de las técnicas de diagnóstico, como son los estudios de imagen, marcadores tumorales y moleculares⁶.

La forma de presentación en la población pediátrica muestra una prevalencia del sexo femenino y edad de diagnóstico alrededor de los 10 a 17 años³, encontrándose nuestra paciente fuera del grupo etario descrito. Conforme con lo anterior, Diets y colaboradores⁷, reportaron en su estudio de 21 pacientes pediátricos holandeses, el predominio del sexo femenino con una ratio de 1,78:1, hallazgo que concuerda con el caso expuesto.

Los TNE-GEP pueden aparecer en cualquier parte del aparato gastrointestinal, pero son más frecuentes en el intestino medio principalmente apéndice, yeyuno e íleon⁸. Las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas e inespecíficas: pueden permanecer asintomáticos durante años o presentar síntomas como fiebre, dolor abdominal, clínica obstructiva o metástasis, evidenciándose el hallazgo del mismo de forma "incidental" durante una cirugía o la realización de un estudio de imágenes, o manifestarse mediante síndromes típicos por la hipersecreción de sustancias vasoactivas, como el Síndrome Carcinoide⁹. Los tumores apendiculares representan casi la mitad de todos los TNE-GEP y constituyen un hallazgo casual entre el 0,3 Y el 0,9% de las muestras de estudio histopatológico de las piezas operatorias de pacientes adultos y pediátricos intervenidos por

apendicitis aguda⁴, tal como lo referido en el caso presentado.

En relación con la histología, los TNE-GEP localizados en duodeno, yeyuno distal, íleon y apéndice muestran usualmente un patrón insular o con características de crecimiento en "islas o nidos grandes o pequeños"⁴ discrepando con lo evidenciado en nuestra paciente donde evidenciamos un patrón predominantemente trabecular^{4,10}.

La Organización Mundial de la Salud (2019) clasifica a estos tumores como bien diferenciados si no son invasivos y además si presentan comportamiento de benignidad. en función a dos características: el grado histológico, definido por el número de mitosis (índice Ki-67) y el grado de diferenciación celular. Sin embargo, aquellos tumores de bajo grado de malignidad que presentan invasión más allá de la muscular propia o metástasis son considerados como carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados. El potencial de malignidad depende del tamaño del tumor, la metástasis a distancia, el número de mitosis (índice Ki-67), la necrosis y la edad del paciente¹¹ (tabla II). La mayoría de los TNE-GEP pertenecen a los grupos 1 y 2 que son los de mejor pronóstico⁴. De acuerdo con esta clasificación y los hallazgos ya mencionados el TNE de nuestra paciente pertenece al grupo 1 por ser un tumor bien diferenciado con bajo riesgo de metástasis o compromisos ganglionares.

Tabla II. Fundamentos de patología para el diagnóstico y reporte de los tumores neuroendocrinos.

Criterios de clasificación y estadios de las neoplasias neuroendocrinas del tracto gastrointestinal y de los órganos hepatopancreatobiliares (oms 2019).

Terminología	Diferenciación	Grados	Grado de mitosis	Ki-67
TNE, G1	Bien diferenciado	Bajo	<2	<3
TNE, G2	Bien diferenciado	Intermedio	2 a 20	3 a 20
TNE, G3	Bien diferenciado	Alto	>20	>20
Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas (scnec)	Poco diferenciado	Alto	>20	>20
Carcinoma neuroendocrino de células grandes (lcnc)	Poco diferenciado	Alto	>20	>20
Neoplasia mixta neuroendocrina-exocrina	Bien o poco diferenciado	Variable	Variable	Variable

Fuente: OMS 2019, Clasificación de Tumores del Sistema Digestivo, 5th ed. Klimstra DS, Kloppel G, La Rosa, S. Rindi G, the WHO classification of neuroendocrine neoplasm of the digestive system, International Agency of Research on Cancer¹¹.

Los TNE-GEP expresan marcadores inmunohistoquímicos como la cromogranina A y la sinaptofisina¹²⁻¹³, como el reportado en nuestro caso, su uso permite establecer el diagnóstico, ya que estos marcadores tienen especificidad para diferenciación neuroendocrina elevada. La cromogranina es el marcador más específico, pero su sensibilidad es dependiente de la densidad granular, por lo tanto, se complementa con la sinaptofisina que es una glucoproteína de membrana que se asocia a la vesícula presináptica siendo en conjunto, buenos marcadores para la determinación de TNE-GEP. También son usados otros marcadores como la enolasa neuronal específica, CAM-5.2 o PGP-9.5 en mayor intensidad y extensión a mayor grado de diferenciación¹².

En nuestro caso el seguimiento evolutivo se ha realizado con niveles de cromogranina A (CgA) y 5-hidroxitriptamina (Serotonina) en vista de los recursos económicos y disponibilidad de los laboratorios del mismo en el país para su medición; Díaz Pérez y Colaboradores¹³ reportaron que CgA presenta una sensibilidad entre el 60 y 90% gracias a su distribución amplia en los tejidos neuroendocrinos independientemente del tipo y localización tumorales, junto a la 5-hidroxitriptamina y sus productos metabólicos como el ácido 5-hidroxiindolacético con una especificidad de 88%, representando buenos marcadores para el seguimiento de los pacientes con TNE-GEP derivados del intestino medio¹⁴, resultando especialmente útiles en los subtipos rectales o bronquiales. Además, resaltan una correlación significativa entre los niveles séricos de CgA y el crecimiento tumoral, sin embargo, se reitera la consideración al momento de la medición de CgA que pudiera presentar falsos positivos en pacientes con disfunción renal y hepática¹³ que no es aplicable para nuestro caso.

El pronóstico del TNE-GEP apendicular es bueno, con una tasa de supervivencia de cinco años del 95 al 100% y tasas de recidiva inferior al uno por ciento¹⁰. El seguimiento imagenológico, y hormonal es importante en la evaluación endocrino-oncológica para los pacientes debido

al síndrome carcinoide, lesiones metastásicas sintomáticas mensurables en el hígado, huesos pulmones, o recidivas locales tardías. Asimismo, a lo largo de su evolución estos pacientes pueden presentar producción de hormonas no secretadas previamente, de allí la importancia del control y seguimiento de los perfiles hormonales (tiroideo, pancreático, adrenal, metabolismo fosforocálcico, PTH)^{15,16}; se resalta la importancia del seguimiento de las mismas en la evolución clínica, permitiendo también complementar a las técnicas de imagen en el diagnóstico, evaluación y la eficacia de los tratamientos¹³.

Para los adultos existen consensos actualizados de la ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) y de la NANETS (North American Endocrine Tumor Society). En la edad pediátrica se han publicado numerosas series y estudios multicéntricos con el objetivo de describir las características de estos tumores a esa edad y poder así definir sus propias directrices, pero hasta la actualidad no se ha establecido el primer consenso para el manejo de este tipo de patología en la edad pediátrica.

CONCLUSIÓN

Luego de describir nuestros hallazgos y al contrastarlos con otras experiencias foráneas, se concluye que el tumor neuroendocrino ileal debe ser considerado en el diagnóstico diferencial del síndrome doloroso abdominal, en forma particular en pacientes pediátricos. Es necesario el estadiaje mediante el conteo de mitosis y el índice de ki67% como una práctica habitual ante estos tipos de tumores, en el proceso diagnóstico y en función al enfoque terapéutico. Al constituir un pequeño porcentaje de los tumores pediátricos y debido a su sintomatología inespecífica, comprenden un reto diagnóstico, debiéndose sospechar en casos de apendicitis aguda debido su elevado asentamiento en este órgano. Al no existir datos que reflejen su incidencia en Venezuela, se hace necesario el reporte de casos y construir bases de datos que permitan elaborar protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento dentro de un contexto interdisciplinario, con el fin de

estandarizar su abordaje y, como fin único, mejorar el abordaje y elevar la sobrevida de los pacientes diagnosticados.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Toledo del Castillo B, Solana Garcia MJ, Pérez Moreno J, Tolín Hernani MM, Álvarez Calatayud G, Sánchez Sánchez C. Tumor carcinoide apendicular. A propósito de un caso. *Acta Pediatr Esp* 2013;71:195-198.
- Boxberger N, Redlich A, Böger C, Leuschner I, Von Schweinitz D, Dralle H, Vorwerk P. Neuroendocrine tumors of the appendix in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:65-70. doi: 10.1002/pbc.24267.
- Zúñiga Monge D. Tumores neuroendocrinos gastrointestinales. *Med Leg Costa Rica [Internet]* 2013;30:89-98. Accedido el 21 de marzo de 2023. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-00152013000100012&script=sci_arttext
- Nelson Wohllk G, René Diaz T. Neoplasias endocrinas múltiples. desde el laboratorio al paciente. *Rev Med Clin Las Condes [Internet]* 2013;24:778-783. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70223-2](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70223-2).
- Kartal I. Childhood neuroendocrine tumors of the digestive system. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e28795. doi: 10.1097/MD.00000000000028795.
- Farooqui ZA, Chauhan A. Neuroendocrine tumors in pediatrics. *Glob Pediatr Health* 2019;6:2333794X19862712. doi: 10.1177/2333794X19862712.
- De Faria A, Martínez D, Duarte N, Flores Y, García M. Tumor neuroendocrino de íleon: a propósito de un caso. *Gen* 2012;66:190-195. Accedido el 5 de abril de 2023. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032012000300012&lng=e.
- Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: A SEER analysis. *J Cancer* 2012;3:292-302. doi: 10.7150/jca.4502.
- Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. Guías de diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Gamo* 2009;8:Suppl 1. Accedido el 5 de abril de 2023. Disponible en: https://www.gamo-smeo.com/previous/archivos/2009/GAMO_V8_Supl_1.pdf
- Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, Ezzat S, de Herder WW, Klimstra DS, Papotti M, et al. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol* 2022;33:115-154. doi: 10.1007/s12022-022-09708-2.
- Aranda FI. Marcadores inmunohistoquímicos y moleculares de diferenciación neuroendocrina. *Rev Esp Patol* 2007;40:225-231.
- Díaz Pérez JÁ, Currás Freixes M. Chromogranin A and neuroendocrine tumors. *Endocrinol Nutr* 2013;60:386-395. doi: 10.1016/j.endonu.2012.10.003.
- Adaway JE, Dobson R, Walsh J, Cuthbertson DJ, Monaghan PJ, Trainer PJ, Valle JW, Keevil BG. Serum and plasma 5-hydroxyindoleacetic acid as an alternative to 24-h urine 5-hydroxyindoleacetic acid measurement. *Ann Clin Biochem* 2016;53:554-560. doi: 10.1177/0004563215613109.
- O'Connor J, Acosta Haab G, Armas I, Belli S, Bruno G, Cabanne A, Danilowicz K, Dioca M, Domenichini E, Falco A, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2020;50:Supl 1. Accedido el 5 de abril de 2023. Disponible en: <https://www.actagastro.org/numeros-antiores/2020/Vol-50-S1/Vol50S1-2020.pdf>.
- Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, Chen H, Jensen RT, Kang Kim M, Klimstra DS, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013;42:557-577. doi: 10.1097/MPA.0b013e31828e34a4.

HIPOGLUCEMIA SEVERA SECUNDARIA A HEMANGIOPERICITOMA MENÍNGEO METASTÁSICO.

María Pérez-Finol¹, Eduardo Reyna-Villasmi².

¹Sanitas Medical Center, Coral Springs, Florida, Estados Unidos. ²Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(3): 171-177

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de hipoglucemia severa secundaria a hemangiopericitoma meníngeo metastásico.

Caso clínico: Paciente femenina de 43 años quien presentó episodio de hipoglucemia matutina. Tenía antecedentes de resección de hemangiopericitoma meníngeo, operado 10 años antes. Al momento del ingreso, los valores séricos de glucemia eran de 35 mg/dL, mientras que las concentraciones de insulina, péptido C sérico, IGF-1, IGF-BP3 y hormona del crecimiento estaban disminuidos con concentraciones séricas altas del IGF-2. La cromatografía tras permeabilización ácida en gel demostró porcentajes elevados de moléculas grandes de IGF-2. La ecografía abdominal demostró tumoración en el lóbulo hepático derecho con bordes bien definidos y fue confirmado por tomografía computarizada. Todos estos datos indicaban la posibilidad diagnóstica de hipoglucemia no producida por tumor de las células de los islotes. La biopsia eco-guiada demostró que el tumor era metástasis de hemangiopericitoma meníngeo.

Conclusión: La hipoglucemia no producida por tumor de las células de los islotes causada por metástasis tumorales es debida a la producción anormal de IGF-2. La sobreproducción de este factor lleva a alteraciones de las concentraciones hormonales y de los procesos que intervienen en la homeostasis de la glucemia. Es necesario considerar la hipoglucemia como posible signo de advertencia de enfermedad metastásica. Los hemangiopericitomas meníngicos metastásicos son tumores vasculares poco frecuentes que tienen presentación y comportamiento variables. Estos tumores están asociados a la producción de IGF-2, especialmente en el contexto de una enfermedad metastásica extracraneal.

Palabras clave: Hipoglucemia no producida por tumor de las células de los islotes; hipoglucemia; hemangiopericitoma meníngeo; tumores vasculares; metástasis.

SEVERE HYPOGLYCEMIA SECONDARY TO METASTATIC MENINGEAL HEMANGIOPERICYTOMA.

ABSTRACT

Objective: To present a case of severe hypoglycemia secondary to metastatic meningeal hemangiopericytoma.

Clinical case: A 43-year-old female patient presented with an episode of morning hypoglycemia. She had a history of meningeal hemangiopericytoma resection 10 years prior. On admission, serum glycemia values of 35 mg/dL were observed, while insulin, serum C-peptide, IGF-1, IGF-BP3, and growth hormone concentrations were decreased with high serum IGF-2 concentrations. Chromatography after acid gel permeabilization showed high percentages of large IGF-2 molecules. Abdominal ultrasound showed a tumor in the right hepatic lobe with well-defined borders which was confirmed by computed tomography. All these data indicated the diagnostic possibility

Artículo recibido en: marzo 2023. Aceptado para publicación en: septiembre 2013.
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmi. Email: sippenbauch@gmail.com

of non-islet cell tumor hypoglycemia. An echo-guided biopsy demonstrated that the tumor was a metastasis of meningeal hemangiopericytoma.

Conclusion: Non-islet cell tumor hypoglycemia caused by tumor metastases is due to abnormal IGF-2 production. Overproduction of this factor leads to alterations in hormone concentrations and processes involved in glycemic homeostasis. Hypoglycemia should be considered a possible warning sign of metastatic disease. Metastatic meningeal hemangiopericytomas are rare vascular tumors with variable presentation and behavior. These tumors are associated with IGF-2 production, especially in the setting of extracranial metastatic disease.

Key words: Non-islet cell tumor hypoglycemia; hypoglycemia; meningeal hemangiopericytoma; vascular tumors; metastases.

INTRODUCCIÓN

Los hemangiopericitomas son tumores vasculares que surgen de pericitos peri-capilares contráctiles, conocidos como pericitos de Zimmerman. Estas células están alrededor de capilares sanguíneos y vénulas post-capilares¹. Aunque estos tumores pueden surgir en cualquier parte del cuerpo, es más común que aparezcan en extremidades inferiores, pelvis y retroperitoneo. Los casos de tumores primarios en las meninges son raros². Los hemangiopericitomas meníngeos representan aproximadamente 0,4% de los tumores del sistema nervioso central. Tiene comportamiento agresivo, con recidivas frecuentes y metástasis en dos tercios de los casos reportados³.

El hemangiopericitoma metastásico puede ser la causa de la hipoglucemia no producida por tumor de las células de los islotes, debido a que el tejido tumoral expresa el gen del factor de crecimiento (IGF) similar a la insulina de tipo 2 (IGF-2). La sobreproducción de este factor lleva a alteraciones de las concentraciones hormonales y de los procesos que intervienen en la homeostasis de la glucemia^{4,5}. Se presenta un caso de hipoglucemia severa secundaria a hemangiopericitoma meníngeo metastásico.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 43 años que fue ingresada en Sanitas Medical Center, Florida, EEUU., por sintomatología compatible con hipoglucemia matutina recurrente. Tres semanas antes del ingreso, fue llevada a la emergencia de otro centro asistencial dos veces, inconsciente y con

valores de glucemia de 25 mg/dl y 24 mg/dl, respectivamente. En ambas ocasiones la paciente fue tratada con dextrosa intravenosa con reversión de la sintomatología. Los episodios de hipoglucemia sin pérdida de la conciencia se volvieron cada vez más frecuentes, especialmente por la noche y por la mañana, que se resolvían con ingesta de alimentos. La paciente refería pérdida de aproximadamente 15 Kilogramos de peso y antecedentes de resección de hemangiopericitoma en fosa craneal media hacía 10 años que fue tratado con cirugía y radioterapia. Tres años después de la cirugía, la paciente sufrió fractura patológica de fémur por metástasis tumoral, siendo tratada junto a metástasis hepáticas. La paciente fue sometida a hemi-artroplastia, radioterapia local y doxorubicina para el tratamiento de la enfermedad hepática con desaparición de las lesiones.

Al examen físico la paciente estaba en regulares condiciones generales, afebril, sudorosa, con palidez cutáneo-mucosa, orientada en tiempo, espacio y persona. Los signos vitales fueron: frecuencia cardíaca 109 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 19 respiraciones por minuto, presión arterial 100/60 mm de Hg. La exploración abdominal reveló tumoración firme e indolora parcialmente móvil en el flanco derecho y en el cuadrante superior derecho de 21 X 10 cm. El examen neurológico presentaba alteraciones que sugerían la posibilidad de deterioro cognitivo.

Al momento del ingreso, los valores séricos de glucemia eran de 35 mg/dL (valor normal 65-110 mg/dL) por lo que fue tratada con dextrosa endovenosa al 10% durante la noche. Las pruebas de hematología, electrolitos, función hepática y

renal, pruebas de coagulación y proteína C reactiva estaban dentro de límites normales. Las mediciones repetidas mostraron concentraciones persistentemente bajas de glucemia en las 48 horas posteriores al ingreso (< 60 mg/dL). Los valores de insulina, péptido C sérico, IGF-1, proteína de unión a IGF tipo 3 y hormona del crecimiento estaban disminuidos con concentraciones séricas altas del IGF-2. La cromatografía tras permeabilización ácida en gel demostró porcentajes elevados de moléculas grandes de IGF-2 (ver tabla I). No se detectaron anticuerpos contra la insulina. Las concentraciones de glucosa se normalizaron con la administración intravenosa de glucosa al 50%. No se realizó prueba de tolerancia a la glucosa.

La ecografía abdominal demostró gran tumoración en el lóbulo hepático derecho con bordes bien definidos, ecogenicidad mixta, de aproximadamente 21 centímetros de diámetro y vascularización abundante. Las imágenes de tomografía computarizada craneal no mostraron evidencia de recidivas tumorales, mientras que las imágenes abdominales confirmaron la presencia de tumor con características hipervasculares y áreas de defecto de realce disperso. La tomografía computarizada con contraste mostró la presencia de múltiples tumores con rasgos de marcada vascularización y áreas de defecto de realce dispersas, que coincidían con los hallazgos ecográficos (ver figura 1). Todos estos datos indicaban la posibilidad diagnóstica de hipoglucemia no producida por tumor de las células de los islotes.

En vista de los antecedentes, hallazgos clínicos y de imágenes, se tomó la decisión de realizar biopsia hepática eco-guiada. Las muestras obtenidas mostraban células redondeadas u ovoides, pequeñas, densamente empaquetadas, con núcleos pálidos, nucléolos definidos y citoplasma escaso (ver figura 2). Estas células rodeaban canales vasculares estrechos de probable origen neuroendocrino. El recuento mitótico oscilaba entre 5 y 8 por campos de alta potencia. La inmunohistoquímica de las células neoplásicas fue positiva y difusa para CD99 y bcl2 y variable para CD34 con tinción negativa para antígeno epitelial de membrana y receptores de progestágenos. El índice proliferativo Ki67 fue inferior a 1%. Sobre la base de las características, el tumor fue considerado como metástasis de hemangiopericitoma meníngeo.

El tratamiento inicial durante la hospitalización fue con somatostatina, pero no se observaron cambios en los valores de glucemia, por lo que continuó siendo tratada con glucosa oral, infusión de dextrosa en bolo e infusión continua de dextrosa al 10%, sin lograrse la disminución de los episodios de hipoglucemia. Se inició tratamiento con prednisona (60 mg/día) sin mejoría de la sintomatología.

En vista de lo anterior, se decidió someter a la paciente a cirugía en la que se encontró un tumor de aproximadamente 25 centímetros de diámetro que surgía del parénquima hepático y estaba densamente adherido al peritoneo parietal, sin evidencia de metástasis locales o extensión tumoral

Tabla I. Resultados de laboratorio antes y después de la cirugía.

	Al ingreso	Luego de la cirugía	Valores normales
Glucosa, mg/dl	35	106	60 – 115
Insulina, UI/L	0,2	5,7	2,6 – 24,9
Péptido C, ng/mL	0,05	1,9	1,1 – 4,4
Hormona del crecimiento, ng/mL	0,05	0,7	0,004 – 1,406
IGF-1, ng/mL	60	105	70 - 197
IGF-2, ng/mL	1.190	506	459 – 1123
IGFBP-3, ng/mL	1.800	2510	2020 – 3990
Relación IGF-2 / IGF-1	13.2	4.8	
IGF-2 grande, %	67	15	< 20

a componentes vasculares. Se decidió realizar hepatectomía parcial y linfadenectomía celiaca. El postoperatorio cursó sin complicaciones. El análisis histológico de la muestra reseca confirmó el diagnóstico de hemangiopericitoma meníngeo metastásico.

La paciente fue dada de alta con 15 mg de prednisona (10 mg por la mañana y 5 mg por la noche) y fue discontinuada a los 7 días, ya que los episodios de hipoglucemia desaparecieron luego de la cirugía, sin precisar ningún tratamiento adicional.



Fig. 1. Imágenes de tomografía computada de metástasis hepática de hemangiopericitoma meníngeo.

La evaluación postoperatoria a las 6 semanas mostró valores normales de glucemia, insulina, péptido C, hormona del crecimiento, IGF-1 y fracciones normales de IGF-2 (tabla I). Las imágenes de tomografía computada de tórax y abdomen no mostraron la presencia de tumores. En la evaluación a los 24 meses de la cirugía, la paciente negaba sintomatología y no estaba recibiendo ningún tipo de tratamiento.

DISCUSIÓN

El hemangiopericitoma meníngeo aparece como una tumoración sólida, bien definida, con vascularización marcada. Su comportamiento clínico es agresivo, tiene una tasa de recurrencia elevada (superior al 60%) y la frecuencia de metástasis extracraneales puede alcanzar 68% en los siguientes 15 años. En este caso, la metástasis hepática apareció 10 años después de la resección del tumor original^{1,3}. La presentación clínica de los hemangiopericitomas metastásicos abdominales es inespecífica y el dolor es un síntoma tardío. Sin embargo, los síntomas pueden variar de acuerdo a su localización. La mayoría de los pacientes describen tumores de crecimiento lento que puede causar síntomas intestinales o urinarios³.

El hemangiopericitoma es uno de los tumores causantes de hipoglucemia no producida por tumor de las células de los islotes. Los tumores,

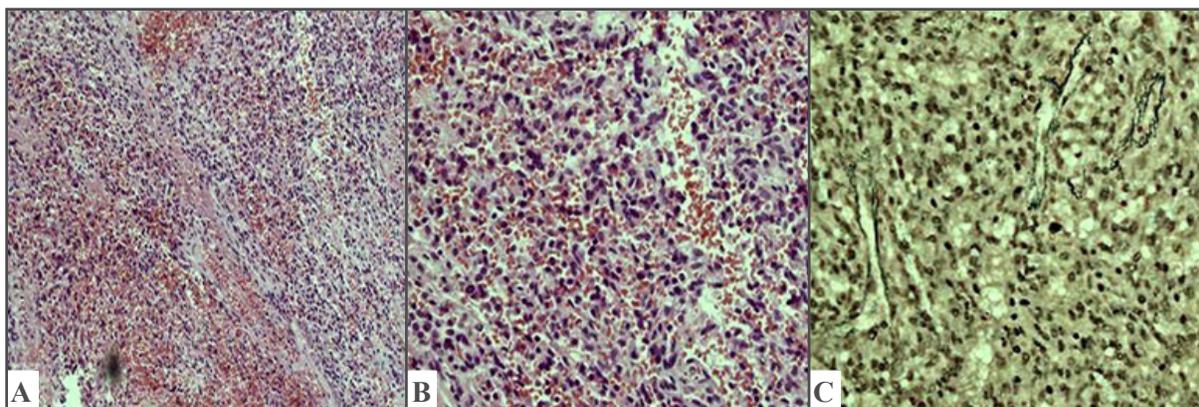


Fig. 2. Células redondeadas u ovaladas pequeñas densamente empaquetadas con núcleos pálidos, nucléolos definidos y citoplasma escaso. A) Coloración hematoxilina-eosina, 10 X y B) 40 X). C) Inmunotinción positiva y difusa a CD99. Compatible con hemangiopericitoma meníngeo metastásico.

a menudo grandes y de crecimiento lento y la hipoglucemia generalmente es un acontecimiento tardío en la historia natural de la enfermedad. En pacientes con neoplasias malignas e hipoglucemia severa es necesario considerar hipoglucemia no producida por tumor de las células de los islotes, especialmente cuando los episodios aparecen entre las comidas y/o por la mañana. En raras ocasiones, la hipoglucemia puede ser el síntoma de presentación en pacientes con tumores de células no insulares, aunque es más común que la hipoglucemia se desarrolle en un paciente con un tumor maligno conocido. Aproximadamente 50% de los tumores de células no insulares asociados a hipoglucemia son de origen mesenquimal⁶. Existe evidencia que demuestra el papel del IGF-2 producido por las células tumorales y en otros casos se han detectado concentraciones elevadas de ARN de IGF-2 y de péptido de IGF-2 en secciones de tejido tanto del tumor primario como de la metástasis hepática⁴.

La patogenia de la hipoglucemia no producida por tumor de las células de los islotes es compleja y pueden intervenir múltiples factores. El consumo excesivo de glucosa por el tumor de gran tamaño, alteración de la glucogenólisis por invasión hepática, alteración de la gluconeogénesis secundario a malnutrición. Esto puede ser causado por el aumento de las concentraciones séricas del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF-2), que tiene alta capacidad de unión a receptores de insulina y baja afinidad de unión a proteínas. La captación de glucosa por los tejidos periféricos, supresión de la gluconeogénesis hepática y aumento de la captación periférica de glucosa es la causa de hipoglucemia en este escenario⁷.

La principal forma circulante de IGF en adultos es IGF-2, cuya producción, principalmente hepática, está controlada por la hormona del crecimiento. Cerca del 98% de los IGF circula unido a una de 6 proteínas de unión diferentes (IGF-BP) en 2 complejos principales: la mayor parte circula como IGF-2 unido a IGF-BP3 y a una glicoproteína lábil a los ácidos, en un gran complejo de 150 - 200 Kilodaltons que pasa con dificultad las membranas capilares, por lo que es retenido en la

circulación y, como resultado, su vida media es de 12 a 15 horas. El segundo complejo es de 40 - 50 Kilodaltons e incluye IGF-1 y -2 e IGF-BP del 1 al 6, que permite la llegada de IGF a los tejidos. Este complejo tiene una vida media de cerca de 30 minutos⁸.

En la hipoglucemia no producida por tumor de las células de los islotes, existen alteraciones en la producción y transporte de IGF-2. La mayor parte circula en una forma incompletamente procesada de 10 - 15 Kilodaltons (IGF-2 grandes) que se une en forma preferente al IGF-BP2 en un complejo de aproximadamente 40 Kilodaltons. Este complejo puede atravesar membranas capilares y producir hipoglucemia por interacción directa con los receptores de IGF e insulina, aumentando la captación periférica de glucosa e inhibiendo su producción hepática⁶. Esta secreción anormal está asociada a concentraciones normales o altas de IGF-2 y a disminución de las concentraciones de IGF-1 e IGF-BP3, como resultado de la retroalimentación negativa por parte de las IGF-2⁹. Las concentraciones de pro-insulina y péptido C durante los episodios de hipoglucemia también están suprimidas⁴.

Los resultados de las pruebas hormonales de este caso compatibles con lo antes expuesto: concentraciones séricas bajas de insulina, péptido C y hormona de crecimiento, valores de IGF-BP3 bajos, mientras que las concentraciones de IGF-2 estaban dentro del rango normal con una proporción de IGF-2 grandes. La evolución postoperatoria también fue coherente con la experiencia previa: normalización de los valores de insulina y hormona de crecimiento, disminución del porcentaje de IGF-2 grandes y restablecimiento de la homeostasis de la glucemia⁵.

En la práctica clínica, es importante distinguir la hipoglucemia en ayunas (que aparece más de 5 horas después de la ingesta de alimentos y que indica enfermedad subyacente) de la hipoglucemia reactiva o posprandial (2-5 horas después de la ingesta de alimentos). Los fármacos (sulfonilureas o insulina) son las causas más frecuentes de hipoglucemia en adultos. Otras causas son

insulinoma, enfermedad de Addison, deficiencia de hormona de crecimiento, hipopituitarismo, etiologías autoinmunes e inanición. La asociación de concentraciones elevadas de insulina (superiores a 6 UI/L) con valores bajos de glucosa o una relación insulina / glucosa superior a 0,3 apoya el diagnóstico de insulinoma. Las concentraciones muy bajas de insulina y péptido C, acompañadas de concentraciones séricas de glucosa muy bajas, junto a otros hallazgos, apoyan el diagnóstico de hipoglucemia no producida por tumor de las células de los islotes¹⁰.

En cuanto al control de la hipoglucemia no producida por tumor de las células de los islotes, la experiencia clínica es limitada, ya que únicamente existen algunos informes que describen el tratamiento de estos tumores. El tratamiento de los episodios de hipoglucemia severa es sintomático y consiste en aporte alto de glucosa (1200 a 2000 g/día) y esteroides (suprimen la producción de IGF-2 por el tejido tumoral)¹¹. El glucagón (a dosis superiores a 16 mg/día) que corrige las concentraciones séricas de glucosa al aumentar la producción hepática, por lo que puede utilizarse para aumentar la glucemia en forma aguda. Los análogos de la somatostatina se han utilizado con éxito variable y limitado⁴. El tratamiento con hormona de crecimiento puede disminuir la biodisponibilidad de IGF-2 en los tejidos al aumentar las concentraciones de IGF-BP-3¹². La combinación de dosis bajas de prednisona y hormona del crecimiento ha sido propuesta como terapia a largo plazo para disminuir los episodios de hipoglucemia⁴.

El tratamiento ideal para los pacientes con hemangiopericitomas meníngeos metastásicos es la resección quirúrgica del tumor y de las metástasis con márgenes quirúrgicos amplios. La ligadura preoperatoria de los vasos aferentes o la embolización vascular podrían ayudar a reducir la amenaza de hemorragia operatoria¹³. La embolización junto a la quimioterapia / radioterapia pueden ser útiles en pacientes con resección incompleta o con un tumor localmente invasivo de gran tamaño². Existen informes de recidivas locales y metástasis a distancia luego de intervalos

libres de enfermedad prolongados, por lo que es recomendable el seguimiento a largo plazo¹⁴. Las tasas de supervivencia son de 67% a los 5 años, 40% a los 10 años y 23% a los 15 años¹⁵.

CONCLUSIÓN

La hipoglucemia no producida por tumor de las células de los islotes causada por metástasis tumorales es debida a la producción anormal de IGF-2. Es necesario considerar la hipoglucemia como posible signo de advertencia de enfermedad metastásica. El hemangiopericitoma meníngeo metastásico tiene presentación y comportamiento variables, ya que tiene la capacidad de producir recurrencias locales como metástasis a distancia mucho tiempo después de la resección del tumor primario.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar A, Shete V, Singh M, Satyarthee GD, Agrawal D, Singh PK, Sharma MC, Chandra PS, Laythalling RK, Suri A, Kale SS. Intracranial meningeal hemangiopericytomas: An analysis of factors affecting outcome in 39 cases managed with multimodality treatment. *Neurol India* 2019;67:1266-1273. doi: 10.4103/0028-3886.271251.
2. Ratneswaren T, Hogg FRA, Gallagher MJ, Ashkan K. Surveillance for metastatic hemangiopericytoma-solitary fibrous tumors-systematic literature review on incidence, predictors and diagnosis of extra-cranial disease. *J Neurooncol* 2018;138:447-467. doi: 10.1007/s11060-018-2836-2.
3. Hasimu A, Fu Q, Wang H, Zhou QJ, Li SS, Geng DJ, Liu C, Liu B. Hepatic metastasis from a meningeal hemangiopericytoma: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e21605. doi: 10.1097/MD.00000000000021605.
4. Igarashi Y, Hirukawa H, Nakano T, Morimoto Y, Fukuda S, Tada T. Well-differentiated liposarcoma causing non-islet cell tumor hypoglycemia. *Int Cancer Conf J* 2022;11:210-214. doi: 10.1007/s13691-022-00550-1.
5. Lee AS, Twigg SM. A mitotic cause of Whipple's triad: non-islet cell tumour hypoglycaemia in incurable low-grade malignancy. *BMJ Case Rep* 2015;2015:bcr2014209021. doi: 10.1136/bcr-2014-209021.
6. Martínez García M, Trincado Aznar P, López Alaminos ME, González Fernández M, Alvarado Rosas A, Laclaustra Gimeno M. Persistent hypoglycemia due to an IGF-II-secreting malignant pheochromocytoma: a case report and

- literature review. *Clin Case Rep* 2020;8:2433-2435. doi: 10.1002/ccr3.3161
7. Abdelsadg M, Kanodia AK, Smith C, Ballantyne E, Badran K. Intracranial haemangiopericytoma: a rare case presenting with haemorrhage. *BMJ Case Rep* 2018;2018:bcr2018224351. doi: 10.1136/bcr-2018-224351.
 8. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, Qureshi S, Galiveeti S, Szulc AL, Danoff A, Breen TL, Kaviani N, Shanik MH, et al. Tumors, IGF-2, and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory, and the historical archive. *Endocr Rev* 2013;34:798-826. doi: 10.1210/er.2012-1033.
 9. Yu J, Liang X, Chen Y, Huang F, Fan W, Xue J, Li C. Hepatocellular carcinoma with worsened hypoglycemia after transarterial chemoembolization: a case report and systematic review. *Int J Clin Exp Pathol* 2020;13:3167-3173.
 10. Eckert-Norton M, Kirk S. Non-diabetic hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:39A-40A. doi: 10.1210/jc.2013-v98i10.39A.
 11. Zarra VL, Demegillo KJ, Uyking-Naranjo M, Domado A. Doege-Potter syndrome: A presumptive case of metastatic hemangiopericytoma with persistent hypoglycemia in a 27-year-old male. *J ASEAN Fed Endocr Soc* 2021;36:90-94. doi: 10.15605/jafes.036.01.16.
 12. Garla V, Sonani H, Palabindala V, Gomez-Sanchez C, Subauste J, Lien LF. Non-islet cell hypoglycemia: Case series and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:316. doi: 10.3389/fendo.2019.00316.
 13. Ono M, Maeda Y, Koyama N, Nagase T, Katsura Y, Nakamura H, Aoshiha K. A case of nonislet cell tumor hypoglycemia associated with malignant mesothelioma requiring a multifaceted approach for optimal glycemic control. *Clin Case Rep* 2021;9:e05028. doi: 10.1002/ccr3.5028.
 14. Marcó Del Pont F, Ries Centeno T, Villalonga JF, Giovannini SJM, Caffaratti G, Lorefice E, Cervio A. Results in the treatment of intracranial hemangiopericytomas. Case series. *Neurocirugia (Astur: Engl Ed)* 2021;32:62-68.
 15. Gou Q, Xie Y, Ai P. Intracranial solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma: Role and choice of postoperative radiotherapy techniques. *Front Oncol* 2022;12:994335. doi: 10.3389/fonc.2022.994335.

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

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. **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: Se recomienda una extensión máxima de 20 páginas. Estructurar su contenido utilizando subtítulos. Incluir como máximo 40 referencias bibliográficas. La estructura del resumen debe ser continua.

Artículo original: **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: **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.**

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 numerarse con números romanos y tener un título breve y claro; cada columna debe contener un encabezado corto; todos los símbolos y abreviaciones utilizadas tienen que estar claramente definidas al pie de la tabla. Se elaboran en blanco y negro y 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.

Abreviaturas y símbolos: La primera vez que aparezcan en el texto deben estar precedidas por el término completo al que se refieren.

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 todos los autor(es), título del artículo, título abreviado de la revista; año; volumen y páginas inicial - final. Ejem: Brownie C, Habicht JP, Cogill B. Comparing indicators of health and nutritional status. *Am J Epidemiol* 1986;124:1031-1035. **Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista:** World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1992;70:17-23. **Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios, etc:** Koeberle F. Pathologic anatomy of enteromegaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103.L. **Libros de autores individuales:** Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974: 215-217. Un capítulo de libro: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-472. **Informes y documentos completos sin autor:** National Center for Health Services Research. Health technology assessment reports, 1984. Rockville, Maryland: National Center for Health Services Research; 1985; DHHS publication no (PHS) 85- 3373. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA 22161. Sitios en Internet: Pritzker TJ. An early fragment from Central Nepal. Ingress Communications. Disponible: <http://www.ingress.com/> ~Accesado 8 Junio 1995.

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.