

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

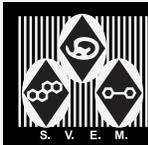
Volumen 20 número 2: mayo - agosto 2022 ISSN:1690-3110



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 Cardiometabólicos Los Andes, Mérida-Venezuela.*

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

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

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

COMITÉ CONSULTIVO

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

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

Dra. 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 2021-2024.

PRESIDENTE:

Roald Gómez.

VICEPRESIDENTE:

Gestne Aure.

SECRETARIA:

Mercedes Santomauro.

TESORERA:

Marilyn Cordero.

1er. VOCAL:

Isabella Feo.

2do. VOCAL:

Anselmo Palacios.

3er. 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

- 10 DE JULIO DÍA DEL ENDOCRINÓLOGO VENEZOLANO.** 69
Orleans Adrian Garbi.

Revisión

- NEUROPATÍA AUTÓNOMICA CARDIOVASCULAR DIABÉTICA.** 70
Lidia Espinales-Casanova, Isaac Toapanta-Pullutasig, Ronny Richard Mera-Flores, Irina Patricia Mera-Flores, Jefferson Andrés Sanchez-Medranda.

Originales

- ENFERMEDAD PERIODONTAL: ASOCIACIÓN CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y COMORBILIDADES INFLAMATORIAS, METABÓLICAS Y CARDIOVASCULARES.** 81
Freddy Febres, Anselmo Palacios, Fernando Sanz, María I. Crespo, Gabriel Linares, María A. Tamayo, Eduardo Arias y Juan Colán.
- CONCORDANCIA ENTRE LA MADURACIÓN SEXUAL DETERMINADA CLÍNICAMENTE Y POR AUTOPERCEPCIÓN EN ESCOLARES Y ADOLESCENTES.** 97
Nolis Camacho-Camargo, Nathaly Gómez, Mariela Paoli, Yajaira Briceño, José Luis Martínez, Rosybell Fernández, Sofia Alvarado.

Casos Clínicos

- DEFICIENCIA DE LA ENZIMA 17ALFA-HIDROXILASA CON HIPERALDOSTERONISMO.** 107
Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil.
- COEXISTENCIA DE CRANEOFARINGIOMA Y MENINGIOMA.** 113
Jaime Krivoy, Irene Stulin, Leidy Contreras, Ana Cristina Haiek.
- SÍNDROME DE MARINE-LENHART.** 120
Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil.
- INSTRUCCIONES A LOS AUTORES.** 126

Contents

Editorial

- JULY 10 DAY OF THE VENEZUELAN ENDOCRINOLOGIST.** 69
Orleans Adrian Garbi.

Review

- DIABETIC CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY.** 70
Lidia Espinales-Casanova, Isaac Toapanta-Pullutasig, Ronny Richard Mera-Flores, Irina Patricia Mera-Flores, Jefferson Andrés Sanchez-Medrandá.

Originals

- PERIODONTAL DISEASE: ASSOCIATION WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND INFLAMMATORY, METABOLIC AND CARDIOVASCULAR COMORBIDITIES.** 81
Freddy Febres, Anselmo Palacios, Fernando Sanz, María I. Crespo, Gabriel Linares, María A. Tamayo, Eduardo Arias y Juan Colán.
- CONCORDANCE BETWEEN SEXUAL MATURATION DETERMINED CLINICALLY AND BY SELF-PERCEPTION IN SCHOOLCHILDREN AND ADOLESCENTS.** 97
Nolis Camacho-Camargo, Nathaly Gómez, Mariela Paoli, Yajaira Briceño, José Luis Martínez, Rosybell Fernández, Sofia Alvarado

Clinical Cases

- 17ALPHA-HYDROXYLASE DEFICIENCY WITH HYPERALDOSTERONISM.** 107
Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil.
- COEXISTENCE OF CRANIOPHARYNGIOMA AND MENINGIOMA.** 113
Jaime Krivoy, Irene Stulin, Leidy Contreras, Ana Cristina Haiek.
- MARINE-LENHART SYNDROME.** 120
Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil.
- INSTRUCTIONS TO AUTHORS.** 126

10 DE JULIO DÍA DEL ENDOCRINÓLOGO VENEZOLANO.

Orleans Adrian Garbi.

Servicio de Endocrinología, Hospital Vargas de Caracas, Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(2): 69

El 10 de julio de 1957 se instaló por un año la primera Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM): Presidente Dr. Miguel Ruiz Guía, Vicepresidente Dr. José Rafael Rangel, Secretario General Dr. Enrique Pimentel Malausena, Tesorero Dr. Arnobio Padua Coronel, Bibliotecario Dr. Eduardo Coll García, Vocal Dr. Marcel Roche, Vocal Dr. Francisco De Venanci y Comisario Dr. Raúl Pérez Castrillo.

A partir de 1965 se eliminaron de la Directiva los cargos de Vicepresidente y Bibliotecario, y a partir de 1973 se prolongó la duración de la directiva a 2 años.

Para llegar a esta primera Junta Directiva hubo un largo camino, el cual se inició en 1945 por invitación del Dr. Joel Valencia Parpasen; se hicieron reuniones preliminares en el Colegio Médico del Distrito Federal, para estudiar la posibilidad de fundar la Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Endocrinología y Nutrición (GEN). El 13 de julio de 1946 se instaló la Asamblea de GEN y el 10 de julio de 1957 nos separamos de la Sociedad de Gastroenterología. El 18/10/1957 se notarió el registro de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo donde se explicaban las razones de su fundación y los principios y metas de la Institución.

Desde 1957 hasta el 2022 hemos tenido 28 presidentes, algunos de los cuales han estado por dos periodos o más. Son 65 años trabajando por Venezuela.

Se han creado ocho postgrados en la especialidad: Hospital Carlos Arvelo 1972, Universidad de Los

Andes, Mérida 1976, Hospital Vargas de Caracas y Hospital Universitario 1980, Hospital JM de Los Ríos 1982, Hospital Pérez Carreño 1990 y Hospital Enrique Tejera en Valencia 2009.

Los primeros viernes del mes se van realizando en cada sede presentaciones clínicas con extensas actualizaciones, lo cual es un gran estímulo para nuestros residentes. Hay un surgimiento en las presentaciones de cursos espectaculares vías zoom o presenciales.

Actualmente, bajo la presidencia del Dr. Roald Gómez Pérez, se está preparando el XXIII Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo, teniendo como epónimo al Dr. Franklin Ablan Candia, expresidente de la SVEM. Se espera gran participación.

Artículo recibido en: junio 2022. **Aceptado para publicación en:** julio 2022.

Dirigir correspondencia a: Orleans Adrian Garbi. **Email:** orleansag@gmail.com

NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR DIABÉTICA.

Lidia Espinales-Casanova¹, Isaac Toapanta-Pullutasi¹, Ronny Richard Mera-Flores¹, Irina Patricia Mera-Flores¹, Jefferson Andrés Sanchez-Medrand².

¹Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí, Ecuador. ²Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional de Portoviejo Dr. Verdi Cevallos Balda, Portoviejo, Manabí, Ecuador.

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(2): 70-80

RESUMEN

La Neuropatía autonómica cardiovascular diabética (NAC) se define como una alteración en el control autónomo del sistema cardiovascular en un paciente diabético diagnosticado después de excluir otras causas. La NAC es causada por el daño a las fibras nerviosas autónomas periféricas que inervan al corazón y los vasos sanguíneos, lo que altera el control de la frecuencia cardíaca y la dinámica vascular. La NAC es frecuente en diabéticos, se estima que la sufre un 7% de pacientes con Diabetes Mellitus (DM). La NAC es una complicación infradiagnosticada que afecta a múltiples órganos y se asocia a enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedad renal crónica (ERC) y morbilidad y mortalidad de pacientes con DM. Las manifestaciones clínicas de la NAC son hipotensión ortostática, taquicardia en reposo, intolerancia al ejercicio, infarto de miocardio silencioso y riesgo cardiovascular intraoperatorio. Los factores de riesgo para desarrollar NAC son la edad, sexo, IMC, duración de la diabetes, control glucémico, perfil de riesgo cardiovascular y las complicaciones microvasculares. Se presenta una actualización sobre la epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la NAC.

Palabras clave: Neuropatía diabética; diabetes mellitus; complicaciones de la diabetes; enfermedades cardiovasculares.

DIABETIC CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY.

ABSTRACT

Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is defined as an alteration in the autonomous control of the cardiovascular system in a diabetic patient diagnosed after excluding other causes. CAN is caused by damage to peripheral autonomous nerve fibers that innervate to the heart and blood vessels, which alters control of heart rate and vascular dynamics. CAN is common in diabetics, estimated to have 7% of patients with Diabetes Mellitus (DM). The CAN is an underdiagnosed complication that affects multiple organs and is associated with cardiovascular disease (CVD), chronic kidney disease (CKD) and morbidity and mortality of patients with DM. Clinical manifestations of CAN are orthostatic hypotension, resting tachycardia, exercise intolerance, silent myocardial infarction and intraoperative cardiovascular risk. Risk factors for developing NAC are age, sex, BMI, duration of diabetes, glycemic control, cardiovascular risk profile and microvascular complications. An update on the epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of CAN is presented.

Keywords: Diabetic neuropathy; diabetes mellitus; diabetes complications; cardiovascular diseases.

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica que se produce cuando el páncreas produce una cantidad insuficiente de insulina o el organismo

no puede utilizar la insulina de forma eficaz. La alteración en la secreción de la insulina conlleva a una hiperglucemia y a complicaciones en distintos órganos, especialmente el corazón^{1,2}. La cronicidad de un estado hiperglucémico, propio

Artículo recibido en: noviembre 2021. Aceptado para publicación en: abril 2022

Dirigir correspondencia a: Lidia Espinales-Casanova. Email: lidiaespinales98@gmail.com

de los pacientes diabéticos, particularmente cuando no existe un adecuado control de la enfermedad, conduce a disfunción neuropática, que, en principio, afecta a los nervios distales y posteriormente, a los nervios proximales³.

La neuropatía diabética es una complicación común de pacientes diabéticos con un control inadecuado de glicemia, dislipidemia, índice de masa corporal (IMC) elevado e hipertensión arterial⁴. Un subtipo de polineuropatía poco conocido es la neuropatía diabética autonómica (NDA), que afecta al sistema nervioso autónomo (SNA) y a múltiples sistemas orgánicos^{4,5}. La neuropatía autonómica cardiovascular diabética (NAC) es una de las formas más importantes y subestimadas de NDA⁴. La NAC se define como una alteración en el control autónomo del sistema cardiovascular en un paciente diabético diagnosticado después de excluir otras causas^{5,6}. La NAC es causada por el daño a las fibras nerviosas autónomas periféricas que inervan al corazón y los vasos sanguíneos, lo que altera el control de la frecuencia cardíaca y la dinámica vascular⁴⁻⁷.

La NAC es una complicación que se presenta con frecuencia en pacientes diabéticos⁸, esta implica, principalmente, compromiso de la actividad vagal^{9,10}, misma que se cree puede contribuir a la hipertensión por medio de la invalidación simpática relativa, es decir una mayor actividad simpática por falta de inhibición^{8,11}. Estas consideraciones son importantes ya que esta entidad se asocia a un pobre pronóstico cardiovascular¹² de allí la importancia de un apropiado cribado como lo recomienda la Asociación Americana de la Diabetes (ADA)¹³.

La NAC es una complicación común, infradiagnosticada, de la diabetes mellitus (DM)^{6,14}, se estima que la sufre un 7% de pacientes con DM¹⁵. De estos, el 25% presentan DM1 y el 33% DM2¹⁶. La NAC afecta a varios órganos más allá del corazón, contribuyendo al desarrollo de nefropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción eréctil, y se asocia con mayor mortalidad y morbilidad en pacientes con DM^{6,14}.

Esto debido al aumento de la tasa de arritmias cardíacas por el desequilibrio simpático-vagal y la denervación simpática cardíaca⁷.

Entre los factores de riesgo para que los pacientes con DM desarrollen NAC están incluidos la edad, el sexo, el IMC, la duración de la diabetes, el control glucémico, el perfil de riesgo cardiovascular (hiperlipidemia, hipertensión) y las complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía)⁷. Las manifestaciones clínicas de NAC aparecen en estados avanzados de la DM como hipotensión ortostática, taquicardia en reposo, intolerancia al ejercicio, infarto de miocardio silencioso e inestabilidad cardiovascular intraoperatoria^{6,15}.

A pesar de las importantes consecuencias, la NAC no se diagnostica hasta etapas avanzadas a causa de la ausencia de síntomas en las etapas iniciales de la enfermedad y a la falta de implementación de estrategias fácilmente disponibles¹⁴. Por lo tanto, los pacientes diabéticos deben ser supervisados de cerca para la detección temprana de NAC⁷. Esta revisión analiza la evidencia más reciente sobre la epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento actual de NAC.

EPIDEMIOLOGÍA

La Diabetes mellitus (DM), es una pandemia de alto impacto global, que afecta a 537 millones de personas alrededor del mundo y con cerca de 318 millones de personas que padecen intolerancia a la glucosa, lo que aumenta el riesgo para desarrollar la enfermedad¹⁷, incluso se estima que 1 de cada 6 personas con DM tiene importante riesgo de desarrollar complicaciones asociadas¹⁸.

En cuanto a la prevalencia de la NAC, algunos estudios han demostrado que existe en un 17-66% de pacientes con DM tipo 1 en contraste con el 31-73% de pacientes con DM tipo 2, amplio rango probablemente debido a discrepancias en cuanto a los criterios diagnósticos, características de la población, muestreo, entre otras características que vuelven muy heterogéneos los estudios¹⁴. Algunas investigaciones como la de Dimitropoulos y col, reportaron prevalencias que van de un 1% al 90%

en pacientes con DM tipo 1 y un 20% al 70% en pacientes con DM tipo 2¹⁹.

Las neuropatías diabéticas, entre las que se incluye la NAC, son unas de las complicaciones más comunes y frecuentes en pacientes diabéticos tipo 1 y 2, y se relacionan con una alta mortalidad y morbilidad²⁰. La presencia de NAC también se relaciona con una mayor mortalidad cardiovascular, siendo la entidad preponderante el infarto agudo de miocardio, la muerte súbita²¹ y en sus últimas etapas se relaciona con hipotensión postural, aumento de inestabilidad intraoperatoria e intolerancia al ejercicio²⁰.

Aunque existan datos epidemiológicos tan heterogéneos, se sabe que la prevalencia de la NAC aumenta en relación a ciertos factores como: edad, duración de la DM, control inadecuado de glucosa en sangre, esteatosis hepática en pacientes con diagnóstico menores a un año de DM tipo 2²².

FACTORES DE RIESGO

Varios artículos señalan la asociación entre la NAC y algunos factores de riesgo como la edad, duración de la diabetes, valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c), IMC, niveles de triglicéridos, retinopatía proliferativa, microalbuminuria e hipertensión²³; también se han planteado algunos factores de riesgo como la obesidad, dislipidemias, hiperglucemia, hipertensión arterial y tabaquismo^{8,13,24}. La duración de la enfermedad diabética por más de 10 años mostró un aumento significativo del riesgo de prolongación del intervalo QT, tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 como tipo 2. A partir de esto, las puntuaciones de NAC más altas se asociaron con mayores intervalos QT²⁵. Con estos aspectos se puede relacionar a los factores de riesgo cardiovascular y la NAC tanto en materia de causalidad como con un peor pronóstico.

Respecto al sexo biológico, un estudio multicéntrico de 3250 pacientes con DM, concluyó con la inexistencia de diferencia en la prevalencia de NAC entre hombres, con un 35% y mujeres, con un 37%²⁵, sin embargo, en el estudio ACCORD,

que involucró a más de 8000 pacientes con DM2, la NAC fue más prevalente en mujeres, de 4,7%, y en hombres 2,6%, respecto a una NAC moderada a severa, y de 2,2% en mujeres y 1,4% en hombres para una NAC severa²⁶. Los hábitos de fumar y consumo ocasional de bebidas alcohólicas fueron otros factores que en el marco del estudio DCCT y otras investigaciones, mostraron una interesante asociación con el desarrollo de NAC, ya que estuvieron relacionados con la reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca^{27,28}.

FISIOPATOLOGÍA

Actualmente los mecanismos específicos que contribuyen al desarrollo de la neuropatía autonómica cardiovascular diabética no se conocen con certeza, y los resultados de los ensayos clínicos que se han enfocado en la terapia hacia los diferentes agentes patogénicos, han sido poco alentadores. Sin embargo, con la ayuda de diferentes tecnologías que han logrado estudiar la interacción entre genotipos y fenotipos, se ha podido establecer la identificación de diferentes grados de susceptibilidad en la respuesta al riesgo de un paciente²⁹.

La NAC diabética resultaría de interacciones entre el control de los niveles de glucosa, tiempo de duración de la enfermedad, presión arterial diastólica y sistólica y la muerte de neuronas, esta última relacionada con el envejecimiento⁶. Entre estas condicionantes, se cree que la fluctuación en los niveles de glucosa, pasando de hipoglucemia a hiperglucemia, ocasiona un daño primordial, desatando una serie de mecanismos complejos, entre los cuales resaltan el estrés oxidativo y alteraciones en el proceso de glucosilación, que en una última instancia resultan en la disfunción y degeneración axonal^{6,24}.

El mal control metabólico, expresado fielmente a través de la HbA1c, es un factor importante en el desarrollo de complicaciones en la diabetes²⁹. Sin embargo, evidencia de diferentes ensayos clínicos añaden que mantener niveles normales de glucosa no es suficiente para prevenir complicaciones o para revertir las ya establecidas^{6,29}. Como

se mencionó anteriormente, las variabilidades en los niveles de glucosa, especialmente la hiperglucemia, provoca diferentes cambios en los que se encuentra un incremento de la producción mitocondrial de las especies reactivas de oxígeno, esto ocasiona un daño oxidativo en la microvasculatura de los nervios periféricos. Los cambios en la microvasculatura que ocurren en la diabetes, incluidos la presencia de retinopatía y albuminuria, han sido asociados con el desarrollo de NAC en diabetes⁶. Además, la hiperglucemia se caracteriza por favorecer la elevación de los productos avanzados de glucosilación, por medio de la vía de la hexosamina, que a través de la síntesis de ácidos grasos libres aumentan los niveles de angiotensina y proteína C reactiva, los cuales juegan un papel importante en el proceso de vasoconstricción y disfunción endotelial^{29,30}.

Un aumento en los niveles de diferentes tipos de citocinas, como la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral, y la proteína C reactiva, así como también la inflamación en general, han sido asociados con el desarrollo de NAC en diabetes^{6,30}. Entre estas asociaciones, el papel entre la inflamación en general y la disfunción endotelial, y su relación con el desarrollo de NAC en diabetes, representa un campo de estudio que aún necesita de mayor investigación³¹.

Como resultado de los procesos descritos, al principio, la NAC se manifiesta en el sistema parasimpático, específicamente en el nervio vago, que representa el nervio autónomo más largo que existe y que es responsable de casi el 75% de la actividad parasimpática; la existencia de daño en éste, produce manifestaciones clínicas como taquicardia en reposo y una disminución general del tono parasimpático. En los estadios tardíos de la enfermedad, ocurre también denervación simpática, que empieza desde el ápex hasta la base del corazón^{6,24,29}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre las manifestaciones de la disfunción del sistema nervioso autónomo asociado a diabetes, a nivel cardiovascular, están la taquicardia en reposo, hipotensión postural, mayor inestabilidad cardiovascular intraoperatoria, mayor frecuencia de isquemia e infarto de miocardio asintomáticos y mayor mortalidad tras infarto de miocardio³². Los signos y síntomas asociados al desarrollo franco de la NAC se caracterizan por aparecer en las etapas tardías de la enfermedad; algunos de ellos son la hipotensión postural, mareos, síncope, fatiga y agotamientos tempranos durante el ejercicio^{6,24,29} (Ver Tabla I).

Tabla I. Manifestaciones clínicas de NAC.

Manifestación	Definición
Taquicardia en reposo	Un hallazgo de frecuencias cardíacas elevadas se puede encontrar en etapas tempranas de la enfermedad debido al daño en el sistema parasimpático, que ocurre antes que el daño simpático.
Intolerancia al ejercicio	La disfunción autonómica altera la tolerancia al ejercicio, lo que provoca que la frecuencia cardíaca y la presión arterial no respondan de manera adecuada. En el caso de la frecuencia cardíaca puede llegarse a producir incompetencia cronotrópica.
Inestabilidad cardiovascular intraoperatoria.	La respuesta autonómica normal a la vasoconstricción y la taquicardia no está compensada por la anestesia, por esta razón, los pacientes diabéticos con NAC se encuentran en mayor riesgo de presentar hipotensión, bradicardia y shock durante la inducción anestésica.
Hipotensión ortostática	La hipotensión ortostática es un descenso de la PA sistólica >20 mm Hg o de la PA diastólica >10 mm Hg en respuesta a un cambio postural. En diabéticos con NAC este fenómeno es causado por la denervación de los nervios vasomotores simpáticos, y del compromiso del SNA.

Realizada por los autores en base a referencias citadas.

Taquicardia en reposo.

Generalmente la frecuencia cardiaca se encuentra en rangos entre 90 y 100 latidos por minuto y ocasionalmente alcanza los 130 latidos por minuto³³. Un hallazgo de frecuencias cardiacas elevadas se puede encontrar en etapas tempranas de la enfermedad y se asocia con una reducción del tono parasimpático seguida de un aumento de la actividad simpática a medida que progresa la NAC. Posteriormente, la frecuencia cardiaca suele regresar a niveles normales pero se mantiene más elevada que en individuos sanos^{32,33}.

Intolerancia al ejercicio.

La disfunción autonómica altera la tolerancia al ejercicio, lo que provoca que la frecuencia cardiaca y la presión arterial no respondan de manera adecuada. En el caso de la frecuencia cardiaca puede llegarse a producir incompetencia cronotrópica³⁴. Además, es posible que los niveles de presión arterial, además de disminuir, también aumenten debido al ejercicio intenso, generalmente al principio de la actividad física, por lo que es recomendando un incremento progresivo del nivel de esfuerzo para facilitar la adaptación del sistema nervioso autónomo^{15,24}. Este grupo de pacientes requieren evaluación cardiológica previa a la indicación de la actividad física solicitando test de estrés cardíaco ya que no es suficiente realizar valoración con un electrocardiograma¹⁵.

Inestabilidad cardiovascular intraoperatoria.

Está comprobado que la morbimortalidad cardiovascular intraoperatoria se incrementa entre dos a tres veces en pacientes con diabetes mellitus³⁰. Como se explicó anteriormente, los pacientes con NAC presentan aumento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial. Este fenómeno también se puede evidenciar durante la inducción anestésica, aunque con menor aumento durante la intubación y la extubación; es por esta razón que este grupo de pacientes requiere mayor soporte vasopresor³³. La respuesta autonómica normal de vasoconstricción y taquicardia no compensa completamente los efectos vasodilatadores de la anestesia, por esta razón, los pacientes diabéticos con NAC se encuentran en mayor riesgo de presentar hipotensión, bradicardia y shock durante la inducción anestésica^{15,35}.

Hipotensión ortostática.

La hipotensión ortostática es un descenso de la presión arterial sistólica >20 mm Hg o de la presión arterial diastólica >10 mm Hg en respuesta a un cambio postural, al ir de la posición supina a la bipedestación^{15,33}. En pacientes diabéticos con NAC, este fenómeno es una consecuencia de la denervación de los nervios vasomotores simpáticos, y se presenta como una manifestación clínica tardía, resultante del compromiso del sistema nervioso autónomo^{32,36}. De esta manera, la hipotensión ortostática es responsable de la aparición de síntomas como inestabilidad, visión borrosa, presíncope y síncope en bipedestación. Algunos fármacos pueden provocarla como efecto adverso: los vasodilatadores, diuréticos, fenotiazinas, insulina, y particularmente los anti-depresivos tricíclicos y los fármacos con efecto sobre el sistema nervioso central³⁷.

DIAGNÓSTICO

Un correcto y oportuno diagnóstico de NAC diabética es fundamental para prevenir múltiples complicaciones. Actualmente, en la práctica clínica existen cinco pruebas no invasivas denominadas las pruebas de reflejos autonómicos cardiovasculares (CARTs, por sus siglas en inglés)^{38,39}. Estas pruebas fueron propuestas hace aproximadamente 30 años por Ewing y Clarke, y se consideran uno de los pilares más importantes en el diagnóstico de la NAC debido a que cuentan con buena sensibilidad, especificidad y son de fácil aplicación³⁹.

Tres de estas pruebas se utilizan para la evaluación parasimpática: variación de la frecuencia cardíaca latido a latido, respuesta de la frecuencia cardiaca en la posición de bipedestación, y a la maniobra de Valsalva. La respuesta de la presión arterial sistólica a la bipedestación y la respuesta de la presión arterial diastólica al ejercicio isométrico se encargan de evaluar la función simpática⁴⁰.

El Consenso de Toronto recomienda que para llegar al diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular se deben analizar las pruebas de los reflejos autonómicos cardiovasculares, y además, se necesita más de una prueba que evalúe

la frecuencia cardíaca y una prueba que evalúe la presión arterial sistólica y diastólica⁴¹. Un aspecto muy importante es la estandarización de las pruebas de los reflejos autonómicos cardiovasculares, que deben establecer sus variables y los rangos normales de la frecuencia cardíaca de acuerdo a la edad de cada individuo⁴².

Pruebas para los reflejos autonómicos cardiovasculares (Tabla II):

Variación de la frecuencia cardíaca latido a latido: Con el paciente en reposo y en decúbito supino, la frecuencia cardíaca es monitoreada por medio del electrocardiograma mientras que el paciente respira un total de 6 respiraciones por minuto. Una diferencia de la frecuencia cardíaca mayor a 15 latidos por minuto se considera normal, mientras que si el resultado es menor a 10 latidos por minuto se considera anormal. El valor normal mínimo para la relación espiración/inspiración del intervalo RR es de 1,17 para pacientes entre 20 y 24 años, ya que este valor disminuye conforme se avanza en edad^{6,24}.

Respuesta de la frecuencia cardíaca con la bipedestación: Mientras la frecuencia cardíaca del paciente se encuentra monitoreada en el electrocardiograma, el intervalo RR es medido en los latidos 15 y 30 luego de que el paciente se coloque en bipedestación. Por lo general, una taquicardia va seguida de una bradicardia refleja. La relación 30:15 debe ser $>1,03$ ^{6,24}.

Respuesta de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva: El paciente exhala de manera forzada en una pieza de un manómetro a 40 mm Hg por 15 segundos mientras está siendo monitoreado con el electrocardiograma. Los pacientes sanos desarrollan taquicardia y vasoconstricción periférica durante la prueba, y desarrollan bradicardia y un aumento de la presión arterial al detenerse. La relación normal entre el RR más largo y más corto es $>1,2$ ^{6,24}.

Respuesta de la presión arterial sistólica a la bipedestación: La presión arterial sistólica es medida mientras el paciente se encuentra en posición supina. El paciente se levanta y la presión arterial es medida 2 minutos después.

Una respuesta normal se confirma con la caída de la presión arterial de menos de 10 mm Hg hasta 29 mm Hg. Si la presión arterial cae más de 30 mmHg se considera anormal^{6,25}.

Respuesta de la presión arterial diastólica al ejercicio isométrico: El paciente aprieta un dinamómetro con fuerza para establecer un máximo. A continuación, se aprieta el agarre al 30% como máximo durante 5 minutos. La respuesta normal de la presión arterial diastólica debe ser un aumento de más de 16 mm Hg en el brazo contrario^{6,24}.

Las pruebas para los reflejos autonómicos cardiovasculares, además de ser muy útiles para el diagnóstico, también permiten reconocer la fase de la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes diabéticos, de acuerdo al número de anomalías que se encuentren en cada prueba³⁸: la presencia de una CARTs anormal representa un posible o temprano comienzo de NAC diabética, que se debería confirmar con la evolución de la enfermedad. Por lo menos dos pruebas CARTs anormales son requeridas para confirmar el diagnóstico de NAC diabética. Las pruebas de frecuencia cardíaca y la respuesta de la presión arterial al cambio postural tienen la reproducibilidad necesaria en los ensayos clínicos^{10,38,42}.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca.

El signo más temprano que se presenta en la neuropatía autonómica cardiovascular diabética y que es útil para su diagnóstico es la reducción en la variabilidad de la frecuencia cardíaca⁴⁰. Los diferentes valores que se presentan con cada latido son regulados por el balance entre las actividades ejecutadas por el sistema simpático y parasimpático en respuesta a una tasa metabólica basal. Generalmente, en individuos sanos, la variabilidad de la frecuencia cardíaca es alta. Varios ensayos clínicos añaden que una reducción en la variabilidad de la frecuencia cardíaca está asociada con la duración y severidad de la diabetes mellitus tipo 2²⁴.

La ADA recomienda que para llegar a un diagnóstico se debe analizar la variabilidad de la

frecuencia cardíaca de los resultados de la prueba de Holter de 24 horas⁴⁰. La variabilidad de la frecuencia cardíaca posee distintos indicadores: intervalos RR; desviaciones estándar de todos los intervalos RR normales (SDNN) durante la grabación; raíz cuadrada del cuadrado medio de las diferencias entre intervalos RR consecutivos (RMSSD); y el porcentaje de intervalos NN con una diferencia superior a 50 milisegundos con respecto al intervalo anterior (pNN50)^{30,40}.

Tabla II. Diagnóstico - Pruebas de reflejos autonómicos cardiovasculares CARTs.

CARTs	¿Qué evalúa?	¿Qué rama del sistema nervioso autónomo mide?	Interpretación y definición
Variación de la frecuencia cardíaca latido a latido	Evalúa latido a latido variación (variación R-R) durante el ritmo profundo respiración ¹⁴ .	Mide los defectos en la actividad parasimpática mediante la evaluación de la capacidad del nervio vago para ralentizar la frecuencia cardíaca ¹⁴ .	La frecuencia cardíaca es monitoreada por medio del electrocardiograma mientras que el paciente, en posición decúbito supino, respira un total de 6 respiraciones por minuto. Una diferencia de la frecuencia cardíaca mayor a 15 latidos por minuto es normal, mientras que si el resultado es menor a 10 latidos por minuto se considera anormal ^{6,24} .
Respuesta de la frecuencia cardíaca con la bipedestación	Evalúa ritmo a ritmo variación (variación R-R) después de estar de pie ¹⁴ .	Pruebas para detectar defectos en la actividad parasimpática mediante la evaluación de la capacidad del nervio vago para ralentizar la frecuencia cardíaca ¹⁴ .	Mientras la frecuencia cardíaca del paciente se encuentra monitoreada en el electrocardiograma, el intervalo RR es medido en los latidos 15 y 30 luego de que el paciente se coloque en bipedestación. La relación 30:15 debería ser mayor a 1,03 ^{6,24} .
Respuesta de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva	Evalúa la respuesta fisiológica durante y después del aumento de la presión intratorácica/abdominal ¹⁴ .	Evalúa la actividad parasimpática y simpática, pero principalmente parasimpática ¹⁴ .	El paciente exhala forzosamente en un manómetro de 40 mm Hg por 15 segundos mientras es monitoreado en el electrocardiograma. El paciente sano desarrolla taquicardia y vasoconstricción periférica durante la prueba, y desarrollan bradicardia y un aumento de la presión arterial al detenerse ^{6,24} .
Respuesta de la presión arterial sistólica a la bipedestación	Evalúa el reflejo baroreceptor ¹⁴ .	Prueba los defectos en la actividad simpática mediante la evaluación de la capacidad para proporcionar una respuesta adecuada de FC y PA a la actividad ¹⁴ .	La presión arterial sistólica se mide con el paciente en posición supina. El paciente se levanta y la presión arterial es medida 2 minutos después. La caída de la presión arterial de menos de 10 mm Hg hasta 29 mm Hg es normal y a más de 30 mm Hg se considera anormal ^{6,24} .
Respuesta de la presión arterial diastólica al ejercicio isométrico	Evalúa el aumento de la presión arterial diastólica causado por la contracción muscular sostenida al usar un dinamómetro de empuñadura ¹⁴ .	Prueba los defectos en la actividad simpática mediante la evaluación de la capacidad para proporcionar una respuesta adecuada de FC y PA a la actividad ¹⁴ .	El paciente aprieta un dinamómetro con fuerza para establecer un máximo. La respuesta normal de la presión arterial diastólica debe ser un aumento de más de 16 mmHg en el brazo contrario ^{6,24} .

Realizada por los autores en base a referencias citadas.

TRATAMIENTO

Los pilares fundamentales para el manejo de la NAC diabética son el control de los factores de riesgo modificables y glucémico²⁹. Ambos parámetros tienen un papel importante en el avance de la enfermedad, destacando los factores de riesgo como la hiperglucemia, tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia³⁰.

Varios autores refieren que, ante el desconocimiento de los verdaderos mecanismos desencadenantes de la enfermedad, existe un limitado número de medidas terapéuticas para prevenirla. Las modificaciones del estilo de vida, así como también la pérdida de peso y el ejercicio aeróbico han mejorado la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la función autonómica cardíaca tanto en pacientes con diabetes tipo 1 como tipo 2⁴³.

El control de los niveles de glucosa en sangre es fundamental para el tratamiento de la NAC diabética. El estudio Framingham Heart encontró una asociación significativa entre la reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y un aumento del nivel de glucosa plasmática en ayunas. Esto fue encontrado en pacientes diabéticos y en individuos con intolerancia a la glucosa³².

Adicionalmente, el estudio DCCT reportó que la terapia intensiva con insulina redujo la incidencia de la NAC en comparación con la terapia convencional con insulina en 5 años de seguimiento en pacientes con diabetes tipo 1^{30,32}.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) han demostrado aumentar la variabilidad total de la frecuencia cardíaca y mejorar la relación simpática y parasimpática en pacientes con neuropatía autonómica moderada a través del aumento del flujo sanguíneo nervioso^{44,45}. Además, los análogos de la prostaglandina han demostrado ser igual de efectivos a través del mismo mecanismo. Los fármacos betabloqueadores cardiosselectivos también han demostrado efectos positivos en la disfunción autonómica³². Un ejemplo de este tipo de fármacos es el bisoprolol, que aumenta la variabilidad de la frecuencia cardíaca relacionada

con la actividad parasimpática en pacientes con insuficiencia cardíaca^{38,43}. Sin embargo, la mayoría de estas terapias aún necesitan ser estudiadas ya que no alcanzan las recomendaciones suficientes para que sean publicadas en las guías actuales.

Otro aspecto muy importante en el manejo sintomático de la NAC es controlar la hipotensión ortostática. Su manejo incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas^{38,46}. Entre las medidas no farmacológicas es importante que el paciente controle los cambios abruptos de posición, acciones que eleven la presión intraabdominal e intratorácica y medicaciones que puedan exacerbar la hipotensión, como los antidepresivos tricíclicos y diuréticos. Además, los pacientes deberían seguir una dieta de pequeñas comidas que sean frecuentes para ayudar a disminuir la hipotensión postprandial, levantar la cabecera de la cama a la hora de dormir, realizar maniobras físicas de contrapresión, como cruzar las piernas y ponerse en cuclillas, e hidratarse con líquidos y sal, en el caso de que no esté contraindicado²⁹. En cuanto al tratamiento farmacológico, el uso de midodrina y droxidopa podrían ser consideradas para los pacientes que no responden de manera favorable al tratamiento no farmacológico. La fludrocortisona en dosis bajas también puede ser beneficiosa ya que puede complementar la reposición de volumen en algunos pacientes⁴⁶.

PREVENCIÓN

Un plan estratégico y efectivo para poder prevenir la NAC diabética debe incluir el control del peso del paciente, actividad física, no fumar, una dieta saludable, control de los niveles de glucosa, control de los factores de riesgo cardiovascular y educación del paciente⁴².

Un estricto control de los niveles de glucosa ha demostrado en varios estudios un efecto beneficioso para la prevención y progresión de neuropatía diabética⁴⁴. El estudio DCCT/EDIC se basó en demostrar que un estricto control de los niveles de glucosa es fundamental para prevenir y ralentizar el progreso de la NAC en paciente con diabetes tipo 1^{13,29}. Sin embargo, esto no se pudo demostrar con solvencia en pacientes con

diabetes tipo 2³². De la misma manera, la pérdida de peso y el ejercicio físico han sido propuestos como efectos favorable ya que estas dos medidas mejoran la variabilidad de la frecuencia cardíaca y reducen las disfunciones de sistema nervioso autónomo^{10,46}.

La vitamina E y el péptido C también han sido evaluados en pequeños estudios y han demostrado una serie de beneficios en frenar la progresión de la NAC diabética⁶. Además, se ha demostrado que incluso la pérdida de peso moderada con restricción calórica puede mejorar la modulación autónoma cardíaca al aumentar los índices de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el dominio del tiempo y la frecuencia, mejorar el equilibrio simpático-vagal y disminuir el tono simpático en individuos con presión arterial normal con obesidad o en aquellos con síndrome metabólico^{13,47}.

Varios estudios han evaluado la actividad física y su efecto en la función autonómica en pacientes con diabetes tipo 2⁴⁸⁻⁵⁰. La mayoría documentó una mejoría en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la sensibilidad barorrefleja en individuos que realizaban una actividad física aeróbica combinada con entrenamiento de fuerza⁴⁸. Se necesitaba que los pacientes realizaran una sesión de entrenamiento de 45 a 75 minutos, con una frecuencia de más de 3 días a la semana y una duración de la intervención de más de 3 a 4 meses para obtener resultados eficaces^{48,49}.

CONCLUSIÓN

La neuropatía autonómica cardíaca (NAC) es una complicación muy poco diagnosticada de la diabetes mellitus y que se relaciona con una alta mortalidad y morbilidad. A pesar de la heterogeneidad epidemiológica, la prevalencia de la NAC aumenta con relación a ciertos factores como edad, IMC elevado, duración de la DM, control inadecuado de glucemia, hipertensión y el sexo femenino, además de otros factores de riesgo como la obesidad, el consumo de bebidas alcohólicas y el tabaquismo.

A pesar de las consecuencias, la NAC no se diagnostica hasta etapas avanzadas debido a la

ausencia de síntomas en las etapas iniciales de la enfermedad y a la falta de estrategias diagnósticas disponibles, por lo que este tipo de pacientes deben ser supervisados de cerca para su detección temprana. Por esta razón, los autores de este trabajo resaltan la importancia de la prevención de la NAC en donde el control glucémico juega un papel fundamental, que debe acompañarse del control de peso, actividad física, una dieta saludable, abandono del hábito tabáquico y control de los factores de riesgo cardiovascular.

CONFLICTO DE INTERESES

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes [Internet]; 2016 [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://www.who.int/diabetes/global-report/es/>
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. Eighth Edi. Diabetes Atlas. 2017 [cited 2020 Jul 5]. Available from: https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf
3. Breder ISS, Sposito AC. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients. *Rev Assoc Med Bras* [Internet] 2019;65:56-60. Available from: 10.1590/1806-9282.65.1.56
4. Chacín Álvarez LF, Jatem E, Rojas C. Neuropatía autonómica cardiovascular diabética. *Diabetes Int* 2009;1:1-10.
5. Minatel Riguette C, Rigoletto Takano C, Nina Admoni S, Ribeiro Parisi MC, Correa Giannella ML, João Pavin E, Moura Neto A. Identification and performance of multiple clinical and laboratorial risk factors for diagnosis of cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes patients. *J Diabetes Metab Disord* 2019;18:565-573. Available from: 10.1007/s40200-019-00467-2
6. Agashe S, Petak S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2018;14:251-256. Available from: 10.14797/mdcj-14-4-251
7. Young Kim H, Woon Jung H, Ah Lee Y, Ho Shin C, Won Yang S. Cardiac autonomic neuropathy in nonobese young adults with type 1 diabetes. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2019;24:180-186. Available from: 10.6065/apem.2019.24.3.180
8. Ayad F, Belhadj M, Pariés J, Attali JR, Valensi P. Association between cardiac autonomic neuropathy and hypertension and its potential influence on diabetic complications. *Diabet Med* 2010;27:804-811. Available from: 10.1111/j.1464-5491.2010.03027.x

9. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes / Metab Rev* 1994;10:339-383. Available from: 10.1002/dmr.5610100403.
10. Vinik AI, Casellini C, Parson HK, Colberg SR, Nevoret ML. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A predictor of cardiometabolic events. *Front Neurosci* 2018;12:1-11. Available from: 10.3389/fnins.2018.00591
11. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension* 1989;14:177-183. Available from: 10.1161/01.HYP.14.2.177.
12. Pop-Busui R, Braffett BH, Zinman B, Martin C, White NH, Herman WH, Genuth S, Gubitosi-Klug R. Cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular outcomes in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care* 2017;40:94-100. Available from: 10.2337/dc16-1397
13. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care* 2017;40:136-154. Available from: 10.2337/dc16-2042.
14. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10:419-434. Available from: 10.2147/DMSO.S129797.
15. Lozano T, Ena J. Neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus. *Rev Clin Española [Internet]* 2017;217:46-54. Available from: 10.1016/j.rce.2016.07.004.
16. Zilliox LA, Russell JW. Is there cardiac autonomic neuropathy in prediabetes? *Auton Neurosci* 2020;229:1-25. Available from: 10.1016/j.autneu.2020.102722.
17. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. Tenth Edit. Diabetes Atlas. Diabetes Atlas; 2021 [cited 2020 Nov 21]. Available from: <https://diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>
18. Refaie W. Assessment of cardiac autonomic neuropathy in long standing type 2 diabetic women. *Egypt Hear J* 2014;66:63-69. Available from: 10.1016/j.ehj.2013.06.002
19. Dimitropoulos G. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes [Internet]* 2014;5:17. Available from: 10.4239/wjd.v5.i1.17.
20. Yun JS, Park YM, Cha SA, Ahn YB, Ko SH. Progression of cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol [Internet]* 2018;17:109. Available from: 10.1186/s12933-018-0752-6.
21. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, Tauveron I, Pfabigan D, Maqdasy S, Duthel F. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One [Internet]* 2018;13:e0195166. Available from: 10.1371/journal.pone.0195166.
22. Ziegler D, Strom A, Kupriyanova Y, Bierwagen A, Bönhof GJ, Bódis K, Müssig K, Szendroedi J, Bobrov P, Markgraf DF, et al. Association of lower cardiovagal tone and baroreflex sensitivity with higher liver fat content early in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1130-1138. Available from: 10.1210/je.2017-02294.
23. Dafaalla MD, Nimir MN, Mohammed MI, Ali OA, Hussein A. Risk factors of diabetic cardiac autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Open Hear [Internet]* 2016;3:e000336. Available from: 10.1136/openhrt-2015-000336
24. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes* 2018;9:1-24. Available from: 10.4239/wjd.v9.i1.1
25. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, Kerényi Z, Tamás G, Ward JD, Fuller JH. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2002;19:900-909. Available from: 10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x
26. Cano-Nigenda V, Nader-Kawachi JA, Andrade-Magdaleno ML, González-De La Cruz G, Juárez-Hernández E, Chávez-Tapia N. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. *Rev Invest Med Sur Mex* 2016;23:4-9.
27. de Souza Pereira LC, De Sá JR, Chacra AR, Atala Dib S. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol* 2008;90:24-31. Available from: 10.1590/S0066-782X2008000400014.
28. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, Feldman EL, Martin CL, White NH, Orchard TJ, Lopes-Virella M, Lachin JM, Pop-Busui R. Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes* 2020;69:1000-1010. Available from: 10.2337/db19-1046.
29. Ang L, Dillon B, Mizokami-Stout K, Pop-Busui R. Cardiovascular autonomic neuropathy: A silent killer with long reach. *Auton Neurosci Basic Clin* 2020;225. Available from: 10.1016/j.autneu.2020.102646.
30. González J, Castaño O, Duque M. Neuropatía autonómica cardíaca diabética. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab [Internet]* 2019;6:290-295.
31. Bhati P, Alam R, Moiz JA, Hussain ME. Subclinical inflammation and endothelial dysfunction are linked to cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord* 2019;18:419-428. Available from: 10.1007/s40200-019-00435-w
32. Balcioglu AS, Müderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes* 2015;6:80-91. Available from: 10.4239/wjd.v6.i1.80
33. Domínguez C, Flores C, Fuente G, García C, Rey MG, Huber F, Houssay S, Recalde M, Urdaneta R. Neuropatía autonómica diabética: Manifestaciones clínicas poco conocidas. *Rev Soc Argentina Diabetes* 2018;52:48-64.
34. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation [Internet]* 2007;115:387-397. Available from: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949
35. Oakley I, Emond L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy and anesthetic management: Review of the literature.

- AANA J 2011;79:473-479.
36. Spallone V, Morganti R, Fedele T, D'Amato C, Maiello MR. Reappraisal of the diagnostic role of orthostatic hypotension in diabetes. *Clin Auton Res* 2009;19:58-64. Available from: 10.1007/s10286-009-0517-0.
 37. Isaacson SH. Managed care approach to the treatment of neurogenic orthostatic hypotension *Am J Manag Care* 2015;21(13 Suppl):258-268. Available from: https://www.ajmc.com/view/ace0034_oct15_noh_isaacson_etal
 38. Manfredi Carabetti JA. Neuropatía autonómica cardiovascular en la diabetes. *Rev Uruguaya Cardiol* 2016;31:515-521.
 39. Pafili K, Trypsianis G, Papazoglou D, Maltezos E, Papanas N. Simplified diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes using ewing's battery. *Rev Diabet Stud* 2015;12:213-219. Available from: 10.1900/RDS.2015.12.213.
 40. Santos Breder IS, Sposito AC. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients. *Rev Assoc Med Bras* 2019;65:56-60. Available from: 10.1590/1806-9282.65.1.56.
 41. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, et al. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-2293. Available from: 10.2337/dc10-1303
 42. Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: What is defined, what is new, and what is unmet. *Diabetes Metab J* 2019;43:3-30. Available from: 10.4093/dmj.2018.025943.
 43. Mccarty N, Silverman B. Cardiovascular autonomic neuropathy. *Baylor Univ Med Cent Proc* 2016;29:157-159. Available from: 10.1111/j.1365-2044.1993.tb07026.x
 44. Didangelos T, Veves A. Treatment of diabetic cardiovascular autonomic, peripheral and painful neuropathy. Focus on the treatment of cardiovascular autonomic neuropathy with ACE inhibitors. *Curr Vasc Pharmacol* 2020;18:158-171. Available from: 10.2174/1570161117666190521101342.
 45. Zoppini G, Cacciatori V, Raimondo D, Gemma M, Trombetta M, Dauriz M, Brangani C, Pichiri I, Negri C, Stoico V, et al. Prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in a cohort of patients with newly diagnosed type 2 diabetes: The Verona newly diagnosed type 2 diabetes study (VNDS). *Diabetes Care* 2015;38:1487-1493. Available from: 10.4093/dmj.2018.0259.
 46. Ang L, Cowdin N, Mizokami-stout K, Pop-busui R. Update on the management of diabetic neuropathy. *Diabetes Spectr* 2018;31:224-233. Available from: 10.1016/j.autneu.2020.102646.
 47. Pennathur S, Jaiswal M, Vivekanandan-Giri A, White EA, Ang L, Raffel DM, Rubenfire M, Pop-Busui R. Structured lifestyle intervention in patients with the metabolic syndrome mitigates oxidative stress but fails to improve measures of cardiovascular autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2017;31:1437-1443. Available from: 10.1016/j.jdiacomp.2017.03.008.
 48. Villafaina S, Collado-Mateo D, Fuentes JP, Merellano-Navarro E, Gusi N. Physical exercise improves heart rate variability in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Curr Diab Rep* 2017;17:1-8. Available from: 10.1007/s11892-017-0941-9
 49. Bellavere F, Cacciatori V, Bacchi E, Gemma ML, Raimondo D, Negri C, Thomaseth K, Muggeo M, Bonora E, Moghetti P. Effects of aerobic or resistance exercise training on cardiovascular autonomic function of subjects with type 2 diabetes: A pilot study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28:226-233. Available from: 10.1016/j.numecd.2017.12.008.
 50. Bhati P, Shenoy S, Hussain ME. Exercise training and cardiac autonomic function in type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2018;12:69-78. Available from: 10.1016/j.dsx.2017.08.015.

ENFERMEDAD PERIODONTAL: ASOCIACIÓN CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y COMORBILIDADES INFLAMATORIAS, METABÓLICAS Y CARDIOVASCULARES.

Freddy Febres, Anselmo Palacios, Fernando Sanz, María I. Crespo, Gabriel Linares, María A. Tamayo, Eduardo Arias y Juan Colán.

Instituto de Prevención Cardiometaabólica (Ipcam). Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(2): 81-96

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que la enfermedad periodontal (EPO), la mayor pandemia adquirida de inflamación crónica sistémica (ICS) del adulto, es un importante factor de riesgo para inducir y agravar prediabetes y diabetes tipo 2 (DM2).

Método: Dieciséis comorbilidades inflamatorias, metabólicas y cardiovasculares, fueron evaluadas en 1.410 personas de 30 a 79 años (promedio 51 años), (prediabetes: 387 y DM2: 192), y se relacionaron a salud de encías, durante un tutorial cardiometaabólico. Todas las evaluaciones se realizaron dentro de 6 horas al ingreso de cada paciente.

Resultados: Encías sanas (ES): 34,7%, enfermedad periodontal (EPO): 65,3% integrada, por: gingivitis: 54,6% y periodontitis (PO): 10,6%. La EPO, especialmente la PO, aumento significativamente las 16 comorbilidades estudiadas; incremento 5 veces DM2, y en frecuencia de pacientes diabéticos, fue el segundo factor más importante con 31,3%, después de historia familiar de diabetes (HFDM) con 45,7%; la HFDM con PO subió a 68,5% y con encías sanas (ES) bajó a 29,8%. La PO en DM2 aumentó PCRus en 35,7% y promovió disfunción diastólica, de 56,6% en ES a 70,2% en PO, generó comorbilidades en prediabetes y DM2, con incremento del riesgo.

Conclusión: La EPO, olvidada por la comunidad médica mundial, aumentó la frecuencia de DM2 y se asoció con sobre inflamación sistémica, y múltiples comorbilidades cardiovasculares, entre ellas, disfunción diastólica; se comportó como un posible inductor de falla cardiaca y cardiomiopatía diabética. Manteniendo encías sanas, se disminuye la frecuencia de DM2, en condiciones de riesgo metabólico, en promedio 26,7% y en HFDM 38,7%.

Palabras claves: Enfermedad periodontal en diabetes; historia familiar de diabetes y periodontitis; periodontitis en diabetes; salud de encías en diabetes.

PERIODONTAL DISEASE: ASSOCIATION WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND INFLAMMATORY, METABOLIC AND CARDIOVASCULAR COMORBIDITIES.

ABSTRACT

Objective: To demonstrate that periodontal disease (POD), the largest acquired pandemic of chronic systemic inflammation (CSI) in adults, is an important risk factor for inducing and aggravating prediabetes and type 2 diabetes (T2DM).

Artículo recibido en: septiembre 2021. Aceptado para publicación en: mayo 2022.

Dirigir correspondencia a: Freddy Febres Balestrini. Email: freddy.febresbalestrini@gmail.com.

Methods: Sixteen inflammatory, metabolic and cardiovascular comorbidities were evaluated in 1,410 people aged 30 to 79 years (average 51 years) (prediabetes: 387 and T2DM: 192), and were related to gum health, during a cardiometabolic tutorial. All evaluations were performed within 6 hours of each patient's admission.

Results: Healthy gums (HG): 34.7%, periodontal disease (POD): 65.3% integrated, due to: gingivitis: 54.6% and periodontitis (PO): 10.6%. PDO, especially PO, significantly increased the 16 comorbidities studied; DM2 increased 5 times, and in frequency of diabetic patients, it was the second most important factor with 31.3%, after family history of diabetes (FHDM) with 45.7%; FHDM with PO rose to 68.5% and with HG it fell to 29.8%. PO in DM2 increased C reactive protein by 35.7% and promoted diastolic dysfunction, from 56.6% in HG to 70.2% in PO, generating comorbidities in prediabetes and DM2, with increased risk.

Conclusion: POD, forgotten by the world medical community, increased the frequency of DM2 and was associated with systemic inflammation and multiple cardiovascular comorbidities, including diastolic dysfunction; behaved as a possible inducer of heart failure and diabetic cardiomyopathy. Maintaining healthy gums decreases the frequency of DM2, in conditions of metabolic risk, on average 26.7% and in FHDM 38.7%.

Keywords: Periodontal disease in diabetes; family history of diabetes and periodontitis; periodontitis in diabetes; gum health in diabetes.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal (EPO) es la inflamación crónica sistémica (ICS) de origen infecciosa más frecuente del adulto¹. Un importante descubrimiento, ha sido la participación de la respuesta inmune inflamatoria en múltiples desórdenes físicos y mentales que dominan la morbimortalidad del humano. La inflamación crónica sistémica (ICS) de bajo grado, lidera las enfermedades que colectivamente son la primera causa de morbilidad y más del 50% de la mortalidad mundial, representada por enfermedad cardiovascular (ECV), cánceres, diabetes mellitus (DM2), infecciones crónicas, enfermedad renal crónica (ERC), hígado graso no alcohólico, enfermedades autoinmunes, enfermedades degenerativas, gastrointestinales, osteomusculares (mialgias, artralgias, debilidad, etc.), mentales (insomnio, ansiedad, rabia, depresión, etc.), y disminución de las defensas inmunológicas, entre las principales²⁻⁴.

En la inflamación crónica, los mediadores inflamatorios inducen factores anti inflamatorios que causan supresión de la respuesta inmune, esto ocurre por infecciones o irritantes, estrés crónico y metabólico. La ICS causa una respuesta inmune tolerante ante estímulos persistentes no resueltos⁵⁻⁹. La ICS, se asocia a estrés oxidativo, resistencia a insulina (RI) y disfunción mitocondrial^{2,4,5}. El

envejecimiento expresa ICS, agrava el final de todas las enfermedades crónicas por “inmuno-senescencia”, que incluye: estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, RI, desregulación del sistema inmune, cambios hormonales, modificaciones epigenéticas, y telomeras disfuncionales, con dificultad de reparación tisular y vascular, tolerancia a crecimiento de tumores, noxas, alteraciones metabólicas, etc.⁷⁻¹³.

La EPO¹⁴⁻¹⁸ incluye gingivitis, inflamación de las encías y periodontitis, progresión de la inflamación gingival hacia los tejidos de soporte del diente, etapa avanzada con infiltración de bolsas periodontales infectadas y compromiso del tejido periodontal, afecta encías y tejidos de sostén de los dientes (ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento radicular), donde se acumulan macrófagos y células del sistema inmunológico, dañando los tejidos colaterales. Además, genera proliferación y disfunción endotelial con permeabilidad de vasos sanguíneos y linfáticos, estimulados por factores de crecimiento producidos por macrófagos y células endoteliales¹⁴.

La patogenia de la EPO resulta de la interacción entre un biofilm integrado por bacterias predominantemente anaeróbicas gram negativas y la magnitud de respuesta inmune del huésped. Cuando la respuesta inmune no elimina el agente infeccioso, la inflamación se hace crónica, con

activación del sistema inmunológico y capilares permeables a la circulación sistémica, con invasión de bacterias y polisacáridos bacterianos (endotoxinas) desde las encías. La encía infectada interactúa por tres mecanismos¹⁴⁻¹⁷:

1) Bacteriemia: invasión sanguínea, que pueden causar fiebre reumática, endocarditis e inflamación selecta en placas ateroscleróticas.

2) Toxemia: las endotoxinas o polisacáridos son complejos de la pared de bacterias que se liberan cuando se lisan o durante su crecimiento e inician un proceso inflamatorio sistémico al activar la cascada inflamatoria por unión a los “toll-like receptors”, presentes en la superficie de células inmunes (macrófagos, monocitos, células de Kupffer del hígado y pre-adipocitos) y no inmunes (adipocitos, hepatocitos y células endoteliales).

3) Inflamación local y sistémica con liberación de múltiples citoquinas y otros productos que mantienen un estado inflamatorio local y sistémico. La invasión de polisacáridos bacterianos, es un potente mitógeno de células beta y estimula ambos tipos de inmunidad, mediada por anticuerpos y celular^{17,18}. La producción de citoquinas proinflamatorias, interferón, PGE-2, IL-1, IL-6, FNT α , entre otras y el aumento de proteína C reactiva y fibrinógeno, continúa por largo tiempo, pasando desapercibido por el sujeto. Los monocitos, macrófagos y fibroblastos gingivales estimulados por citoquinas producen más IL-1 β y TNF α . Los linfocitos T-CD4 producen RANK-L31, citoquina que junto a IL-1 β y TNF α , activan osteoclastos deteriorando el hueso y los elementos de sostén de los dientes. Monocitos y macrófagos producen metaloproteasas MMP-2, MMP-3 y MMP-9, mientras fibroblastos gingivales producen MMP-1.

Actualmente se considera que las bacterias asociadas a EPO son el resultado de un sobrecrecimiento del biofilm, creando un microbioma disbiótico que invade la circulación sistémica y por contigüidad afecta vías respiratorias y tracto digestivo (micro flora intestinal)^{8,14}. La respuesta a esta disbiosis es inflamación local y sistémica con incremento circulatorio de peróxido de lípidos altamente oxidativo, entre otros oxidantes¹⁴, resistencia a la insulina y disfunción endotelial, promotoras de HTA y aterosclerosis^{8,14,16,17-20}.

Varias publicaciones, han relacionado EPO con incremento de diabetes y múltiples enfermedades no comunicables²¹⁻²⁵. En el tutorial de prevención cardiometabólica, la evaluación odontológica fue parte importante del estudio, por ser la EPO la inflamación adquirida sistémica más frecuente del adulto¹. Se estudió la influencia de la EPO en las comorbilidades metabólicas, especialmente la diabetes mellitus 2, su importancia como factor promotor de DM2 y como inductora de severidad de comorbilidades metabólicas y cardiovasculares.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos: Estudio de tipo observacional transversal. Población conformada por 1.410 personas de 30 a 79 años (promedio 51 años), que asistieron voluntariamente al Instituto de Prevención Cardiometabólica “IPCAM”, en Caracas, Venezuela, a una evaluación tutorial cardiometabólica de orientación preventiva, desde octubre del 2011 a septiembre del 2017, los pacientes ingresaron de 7 AM a 7,30 AM de lunes a viernes, los datos se recogieron y las evaluaciones se realizaron en un solo ambiente, secuencialmente en un lapso promedio de 6 horas, se evaluaron en promedio 4 pacientes/día, con un cupo máximo de 8 pacientes/día, todos en buen estado general, asintomáticos y sin diagnóstico previo de enfermedad cardíaca. 599 en tratamiento por HTA, 387 con prediabetes y 192 con DM2, pero sin síntomas o complicaciones clínicas mayores. Fueron evaluados 515 mujeres y 895 hombres, (49,3% de 30 a 59 años y 50,7% de 60 a 79 años).

Este trabajo por la planificación homogénea del estudio ofrece características integrales especiales que le dan un valor adicional a los resultados, debido a:

- 1) Participaron 1410 personas asintomáticas que fueron evaluadas dentro de las 6 horas a su ingreso, por los mismos especialistas seleccionados y con los mismos equipos.
- 2) Toda la data del estudio se recogió en ese lapso de tiempo.
- 3) La mayoría de los pacientes, correspondía a una clase económica y social media o media alta con educación superior.

- 4) Todas las evaluaciones clínicas e instrumentales se realizaron en un mismo ambiente, en un lapso aproximado de 6 horas por individuo.
- 5) El personal de salud, fue seleccionado metódicamente, todos adscritos a sus sociedades profesionales respectivas.
- 6) Las historias clínicas diseñadas para el tutorial, fueron llenada por los especialistas.
- 7) El informe final de cada paciente fue discutido y acordado por los especialistas involucrados en cada evaluación.
- 8) Se firmó un acuerdo de consentimiento de las evaluaciones y de uso de los datos, sin revelar públicamente la identidad.

Procedimiento: La evaluación tutorial integral, que se realizó, se describe a continuación:

- 1) Signos corporales: pulsos, tensión arterial (3 tomas) con 5 minutos de descanso sentado, talla, peso, circunferencia de cintura.
- 2) Laboratorio: Hematología. Perfiles de lípidos, renal, hepático, tiroideo, prueba de tolerancia glucosada, ácido úrico, proteína C reactiva ultrasensible, filtración glomerular estimada, albumina/creatinina en orina, heces y orina HIV, VDRL.
- 3) Consulta odontológica.
- 4) Ecografía de abdomen y pelvis en ayunas.
- 5) Electrocardiograma (ECG) de reposo.
- 6) Espirometría sin broncodilatadores.
- 7) Ecocardiografía doppler bidimensional.
- 8) Doppler de arterias de miembros inferiores.
- 9) Ecografía de pared íntima-media de ambas arterias carótidas.
- 10) RX de tórax: anteroposterior y lateral.
- 11) Encuestas realizadas en el tutorial: Framingham score, estrés y disfunción eréctil.
- 12) Consulta endocrinológica-metabólica.
- 13) Consulta de cardiología.
- 14) Informe de consenso entre especialistas, tratamiento, referencias, etc.

Evaluación periodontal: Después de interrogatorio y evaluación general de la cavidad oral, usando sonda ISO universal en el extremo apical del surco en 6 localizaciones de cada uno los dientes presentes, se detectaron localizaciones sangrantes y profundidad de pérdida de inserción del diente en encía^{26,27}. **Enfermedad periodontal:**

inflamación gingival, definida en: *Gingivitis* \geq 10% de localizaciones sangrantes estimuladas por sondaje en el extremo apical del surco de los dientes presentes, con profundidades $<$ 3 mm, gingivitis localizada: 10% a 30% de sangrado; generalizada: $>$ 30% de sangrado. Zonas sangrantes \leq de 10% fueron descartadas. *Periodontitis*: sangrado inducido, asociado a pérdida de inserción clínica con sondaje \geq 3 mm en dos o más dientes no adyacentes, asociado a bolsas periodontales infectadas. En ocasiones se recurrió a estudios radiológicos. Se realizó odontodiagrama. Cerca de 50 pacientes no incorporados al estudio, omitieron la evaluación bucal por estar bajo tratamiento con odontólogos privados.

Índice de Masa corporal: Se utilizó el Índice de Masa Corporal (IMC) en Kg/m². IMC normal: 18,5-24,9. Sobrepeso: 25-29,9. Obesidad general: \geq 30 Kg/m². Obesidad grado I: 30-34,9. Obesidad grado II: 35-39,9. Obesidad grado III: \geq 40 Kg/m². **Hipertensión arterial:** Se definió como el promedio de 3 tomas previo reposo de 5 minutos sentado, en las 6 horas del estudio. Se clasificó HTA: \geq 140/90 mm Hg, o diagnóstico previo y tratamiento con antihipertensivos por indicación médica, cuando hubo confusión se realizó monitoreo de 24 horas de TA o se recomendó tomar TA en casa previo reposo.

Laboratorio: Las muestras de laboratorio se tomaron en ayunas en el "IPCAM" y los estudios fueron procesados la misma mañana en el "Laboratorio Bioelectrónico" en la "Clínica Americana", con equipo automatizado "Mindray BS-200E", usando controles marca "Randox" y reactivos comerciales de "Roche Diagnóstico CA". El **diagnóstico de diabetes y prediabetes** se realizó por curva de tolerancia glucosada usando 75 gramos de glucosa en ayunas (basal y 2 horas), bajo criterio diagnóstico recomendados por OMS, Prediabetes: glucemia basal alterada (100-125 mg/mL) o respuesta a 75 g de glucosa (140 a 199 mg/dL). Diabetes: basal \geq 126 mg/dL o respuesta a 75 g de glucosa \geq 200 mg/dl. Previo a la curva se tomó glucemia capilar; con glucemia capilar \geq 140 mg/dl en ayunas o diagnóstico previo de diabetes, se practicó glucemia en ayunas y hemoglobina glucosilada. Se consideraron los pacientes con

diagnóstico y tratamiento por facultativo. **La Proteína C Reactiva (PCR) ultrasensible**, marcador de inflamación sistémica, se procesó por métodos inmunoquímicos de nefelometría, se consideró alta ≥ 2 mg/L, de acuerdo al consenso ACC/AHA²⁸. **La dislipidemia** se definió como: tratamiento médico actual con hipolipemiantes o presencia de LDL-C ≥ 130 mg/dL, HDL-C < 40 en hombres y ≤ 50 mg/dL en mujeres, o triglicéridos ≥ 150 mg/dL.

El **diagnóstico de Enfermedad Cardiovascular Subclínica (ECVS)** se incorporó de la publicación del Grupo Framingham²⁹. En el estudio "Framingham", la ECVS demostró un riesgo alto de eventos cardiovasculares de 39 % proyectado a 10 años. Se diagnosticó ECVS: cuando uno o más de los siguiente parámetros fueron detectados: hipertrofia ventricular izquierda (HVI) por doppler, micro-albuminuria, (Alb./Creat. ≥ 30 mg/g de creatinina), **enfermedad vascular periférica** por doppler arterial de miembros inferiores. **Intima media de carótidas:** Por ecografía de alta resolución (Ultrasonido 2D Siemens), con traductor de 7,5 MHz en ambas carótidas común y en carótidas internas, evaluada por las tablas ≥ 75 th: "Multi-Ethnic study of atherosclerosis"³⁰. El diagnóstico de **placa aterosclerótica:** se definió como una lesión localizada en la pared arterial que invade la luz arterial, por lo menos 0,5 mm o al menos en un 50% de la distancia del complejo íntima media que lo circunda, o una estructura focal de un espesor de 1,5 mm medida desde la interfaz media-adventicia a la interfaz íntima-lumen. (Consenso Hamburgo, Alemania³¹. **Aterosclerosis de carótidas:** suma de íntima media ≥ 75 th + presencia de placa.

El **diagnóstico de Síndrome Metabólico** se adoptó la definición del "National Cholesterol Education Program" (NCEP), usando como diagnóstico 3 de los 5 enunciados: 1) Circunferencia de cintura de ≥ 102 cm, en hombres y ≥ 88 cm en mujeres, u obesidad. 2) Triglicéridos ≥ 150 mg/dL, o tratamiento. 3) HDL-C ≤ 40 en hombres y ≤ 50 mg/dL en mujeres, o tratamiento. 4) Tensión arterial $\geq 130/85$ mm Hg, o tratamiento. 5) Glucosa ≥ 100 mg/dL o tratamiento.

El **Hígado graso:** se diagnosticó por ecografía abdominal en ayunas usando un equipo marca Philips 2 D con transductor abdominal, ecográficamente se clasificó en HG-0: Hígado con eco arquitectura normal. HG-1: HG moderado, con incremento discreto y difuso de la ecogenicidad hepática y con visualización normal de diafragma y pared de vena porta. HG-2: aumento moderado de ecogenicidad hepática con impedimento discreto de visualización de diafragma y pared de vena porta. HG-3: severo, marcado aumento de la ecogenicidad hepática con visualización ausente o pobre de diafragma, vena porta, y parte posterior del lóbulo derecho del hígado³².

El **diagnóstico de disfunción eréctil:** Se realizó usando el cuestionario, Índice Internacional de Función Eréctil-5, "sexual health inventory for men"³³, de acuerdo a la puntuación obtenida se consideró la disfunción eréctil como grave (5-10 puntos), media (11-15 puntos) y ligera 16-20 puntos), función eréctil normal (≥ 21 puntos); este cuestionario fue corroborado con cada paciente durante la consulta clínica endocrino-metabólico.

Análisis estadístico: Toda la información fue procesada en un programa "Excel 2008", para estudio y realización de gráficos. Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas, en el caso de las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes. Las relaciones entre variables nominales se realizaron con la prueba chi-cuadrado de Pearson. La comparación de porcentajes entre los diferentes grupos, se evaluaron con la prueba Z de proporciones. El riesgo cardiometabólico asociado a la enfermedad periodontal en relación a las variables epidemiológicas y clínicas, se evaluó con regresión logística binaria. Se consideró una asociación estadísticamente significativa: $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con el programa SPSS-24.

RESULTADOS

Se evaluó la presencia de enfermedad periodontal (EPO) en 1410 pacientes, relacionándolos

por edad y sexo, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos. La evaluación de encías mostró: encías sanas: 489/1410 (34,7%) con PCRus ≥ 2 mg/L en 30%, EPO: 921/1410 (65,3%) con PCRus ≥ 2 mg/L, en 54,7%, dividida en: gingivitis: 771/1410 (54,6%) con PCRus ≥ 2 mg/L en 53,5%, y periodontitis (PO): 150/1410 (10,6%) con PCRus ≥ 2 mg/L, en 61,3%. En PO, la sensibilidad de PCRus ≥ 2 mg/L fue de 61,8% y la especificidad 50,0%. La EPO se presentó en: obesos: 73%, síndrome metabólico: 74%, hipertensión: 73%, dislipidemias: 82%, prediabetes: 70%, DM2: 84,5%. Los pacientes con encías sanas y sin condiciones metabólicas conocidas, presentaron 21% de PCR ≥ 2 mg/L.

Tabla I: En las 8 comorbilidades (CM), inflamatorias y metabólicas, se muestra el efecto significativo ($p \leq 0,001$) de EPO, en gingivitis, 6/8 comorbilidades (CM) y en PO 8/8 CM, PCRus, DM2, microalbuminuria, dislipidemia, hígado graso, obesidad y síndrome metabólico. La frecuencia de DM2 en PO fue 5 veces mayor que con ES (31,3% vs 6,1%). La PCRus mostró en gingivitis y PO, diferencia significativa con ES. La relación porcentual prediabetes/DM2 en encías sanas, fue $237/6,3 = 3,76$, en gingivitis, $29,2/14,9 = 1,95$, en periodontitis, $27,3/31,3 = 0,87$; lo cual sugiere una conversión mayor de prediabetes a DM2. La micro albuminuria en PO fue 2,3 veces mayor que con ES.

Tabla I. Comorbilidades metabólicas e inflamatorias en 1410 pacientes, en: encías sanas, gingivitis y periodontitis.

Condición	PCR us > 2mg/l	DM2	Micro Album	Sobre peso	Obeso	Dislip	Higado graso	Sind Metab
Encías sanas 489 P (34,7%)	30,0	6,3	13,9	27,6	31,9	60,2	39,8	47,0
Gingivitis 771 P (54,6%)	53,5*	14,9*	17,8	33,0	48,1*	74,0*	62,3*	71,9*
Periodontitis 150 P (10,6%)	61,3*	31,3*	36,7*	37,3*	39,7*	78,7*	65,3*	69,3*
Prueba Chi2	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Datos en %. Comorbilidades metabólicas. PCRus: Proteína C reactiva, DM2: diabetes. Micro Album: micro-albuminuria. Dislip: dislipidemia. Sind Metab: síndrome metabólico. Con excepción de prediabetes, todos los parámetros fueron significativos* (valor $p \leq 0,001$).

Tabla II: Muestra comorbilidades cardiovasculares altamente significativos ($p \leq 0,001$) con respecto a ES: gingivitis 4/8 y PO 8/8 CM. Ambas aumentaron, en: hipertensión arterial (HTA), hipertrofia ventricular izquierda (HVI), disfunción diastólica (DD) y enfermedad cardiovascular subclínica (ECVS). La PO además aumento: aterosclerosis (ATE) en carótidas (suma de intima media ≥ 75 th + placas), placas en carótidas, enfermedad arterial periférica (EAP) y enfermedad respiratoria por espirometría alterada, y mostró mayor severidad que la gingivitis en todas las CM cardiovasculares.

Figura 1: Se relacionan las alteraciones del metabolismo de la glucosa (prediabetes y DM2) a

salud de las encías. En glucemia normal EPO: 57%, en prediabetes EPO: 70% y en DM2 EPO: 84,4%. En prediabetes fue significativa la gingivitis y en DM2 ambas; presentó encías sanas solo el 15,6% de los diabéticos y 84,4% EPO; gingivitis 59,9% y PO 24,5%, esta última, más de 3 veces que en pacientes con glucemia normal (24,5% vs.7,5%).

Tabla III: La tabla muestra los cambios de PCRus ≥ 2 mg/L, como marcador inflamatorio, inducido, evaluado en diferentes condiciones metabólicas: 1) sin la condición de riesgo, 2) con la condición de riesgo, 3) condición de riesgo con gingivitis, 4) condición de riesgo con periodontitis. Todas las condiciones metabólicas de riesgo, incrementaron significativamente PCRus ($p \leq 0,001$), y la

periodontitis, pero no la gingivitis, produjo un sobre incremento significativo de PCRus sobre esas condiciones metabólicas, ($p \leq 0,001$); las personas con historia familiar de DM2 (HFDM),

representó el 24,1% de la población del estudio, su condición no generó cambios en PCRus, pero con PO, produjo un aumento significativo PCRus (48,9% a 64,8%).

Tabla II. Cormorbilidades cardiovasculares en 1410 pacientes, en: encías sanas, gingivitis y periodontitis.

Condición	HTA	HVI	DD	ATE Carot.	Placa Carot.	EAP	ECVS	Enf. Respirat.
Encías sanas 489 P (34,7%)	36,4	21,0	22,0	16,3	9,8	6,9	40,2	5,7
Gingivitis 771 P (54,6%)	51,3*	30,6*	35,0*	20,4	14,8	9,5	57,0*	12,1
Periodontitis 150 P (10,6%)	65,3*	44,7*	59,3*	34,7*	28,7*	16,7*	72,0*	21,3*
Prueba CHi2	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001	0,001

Datos en %. Comorbilidades cardiovasculares: HTA: hipertensión arterial. HVI: hipertrofia ventricular izq. DD: disfunción diastólica. ATE Carot: aterosclerosis en carótidas. Placas Carot: placas. EAP: enfermedad arterial periférica. ECVS: enfermedad cardiovascular subclínica. Enf. Respirat: enfermedad respiratoria por espirometría alterada.

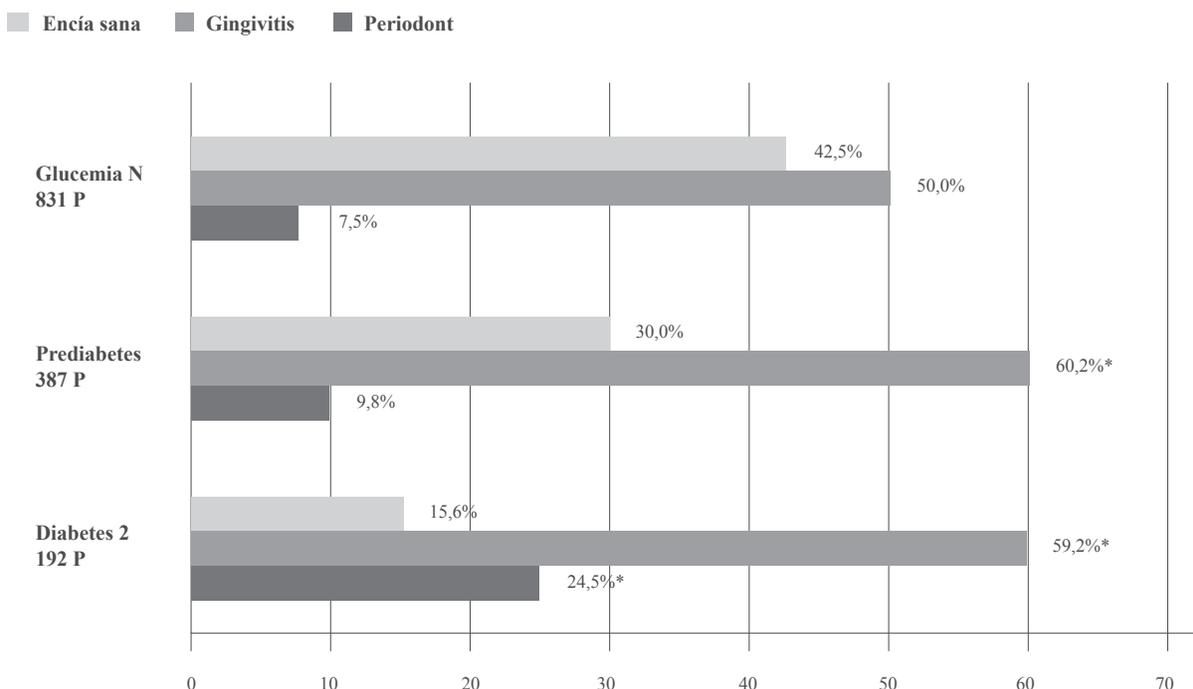


Fig. 1. Salud de las encías en las alteraciones de la glucemia de 1410 pacientes con glucemia normal, prediabetes y diabetes mellitus tipo 2. Porcentajes.

Tabla III. Incremento de PCRus ocasionado por las condiciones metabólicas y sobre incremento de PCRus causado por EPO.

Condición	Sin riesgo	Con riesgo	Riesgo + gingivitis	Riesgo + periodontitis
Edad > 50 A. (715 P)	40,2	47,4*	51,5	62,7*
Obesidad (585 P)	40,6	50,4*	56,0	65,5*
S. Metabólico (887 P)	37,2	54,6*	55,8	65,0*
Hipertensión (673 P)	41,3	51,4*	55,8	62,6*
Dislipidemia (984 P)	31,2	52,1*	58,4	61,8*
Prediabetes (387 P)	42,1	48,5*	56,6	65,7*
Diabetes (192 P)	42,1	58,8*	59,1	72,3*
HF. Diabetes (341 P)	45,2	48,9*	51,9	64,8*

Datos de frecuencia en %, (valor $p \leq 0,001$) *. Se aprecia incremento significativo de PCRus ≥ 2 mg/L, como marcador inflamatorio, en todas las condiciones de riesgo graficadas, con excepción de HF Diabetes (HFDM); la PO produjo un significativo sobre incremento (valor $p \leq 0,001$) de PCRus, sobre esas condiciones de riesgo, incluyendo HFDM.

Figura 2: Muestra la frecuencia de DM2 en diferentes condiciones de riesgo, fueron significativos en incrementar la frecuencia de DM2, ($p \leq 0,05$), todas las condiciones de riesgo graficadas. Las más diabetogénicas en orden descendente, fueron: 1) historia familiar de diabetes (HFDM). 2) periodontitis (PO). 3) hipertensión arterial (HTA). 4) edad ≥ 50 años. 5) síndrome metabólico. 6) obesidad. 7) dislipidemia. 8) PCRus ≥ 2 mg/L y 9) gingivitis. La PO aumento DM2, significativamente ($p \leq 0,001$) en todas las condiciones de riesgo metabólico, las encías sanas, previnieron significativamente la frecuencia de DM2 en 26,7% como promedio ($p \leq 0,001$). Los pacientes con historia familiar de DM2 (HFDM), 341/1410 (24,1%), mostraron, 71,7% de disglucemia con PO (prediabetes: 26% y diabetes: 45,7%), y sin HFDM 1069/1410, mostraron disglucemia en 31,1% (prediabetes 27,8% y diabetes 3,35%). Los pacientes con HFDM que tienen encías sanas en relación a los que tienen PO, previnieron la frecuencia de DM2 para ese momento en 38,7% (ES: 29,8% vs. PO: 68,5%). Inclusive pacientes con PCRus ≥ 2 mg/L, conservando encías sanas, previnieron DM2 con relación a PO, en 29,6%.

Tabla IV: En los 387 pacientes prediabéticos del estudio se presentaron comorbilidades significativamente elevadas con respecto a ES, con gingivitis 7/9, y con periodontitis 8/9. Gingivitis y periodontitis aumentaron ambas, PCRus, HTA, HVI, DD, aterosclerosis y placas en carótidas, y ECVS, la PO en relación a gingivitis produjo un incremento mayor en todas las CM y también, aumentó micro albuminuria. La EAP no fue significativa.

Tabla V: En los 192 pacientes con DM2, inclusive con encías sanas, todos los parámetros cardiometabólicos estuvieron elevados con respecto a las otras enfermedades metabólicas. Sin embargo, gingivitis y PO aumentaron significativamente PCRus ($p \leq 0,001$); la PO 4/8 CM, duplicó PCRus y aumentó significativamente disfunción diastólica (DD), ATE carótidas y ECVS ($p \leq 0,001$), sin diferencias en HTA, HVI, EAP y placas en carótidas, que aun con ES, se encontraron elevadas. La PO en DM2 elevó la disfunción diastólica de 56,5% con ES a 70,2% con PO. En DM2, la PO aumentó PCRus en 35,7%, llevándola a 70,3% de PCRus, la máxima frecuencia encontrada.

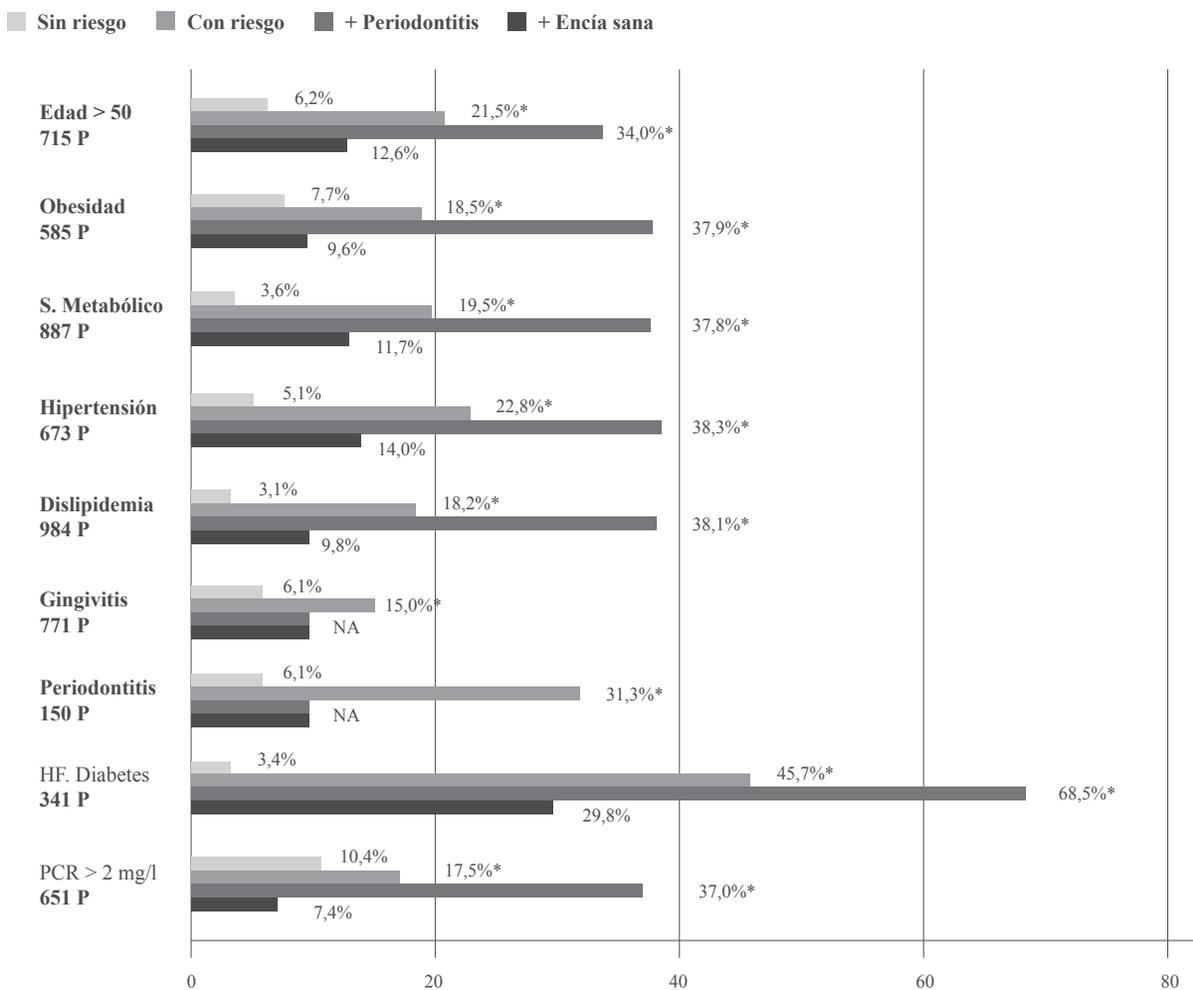


Fig. 2. Frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en presencia de condiciones de riesgo; aumento en periodontitis y prevención en encías sanas. Porcentajes.

Tabla IV. Cormorbilidades cardiometabólicas inducidas por la enfermedad periodontal en 387 pacientes con prediabetes de 30 a 79 años.

Condición	HTA	HVI	Disf. Diast.	ATE Carot.	Placa Carot.	EAP	ECVS	Micro Album	PCR us > 2 mg/l
Prediabetes Encías sanas 116 P (29,9%)	43,1	25,0	29,3	39,6	11,2	4,3	47,4	19,8	26,7
Prediabetes Gingivitis 233 P (62,2%)	56,2*	31,3*	39,0*	48,0*	18,0*	9,0	59,2*	18,8	56,6*
Prediabetes Periodontitis 38 P (9,8%)	65,7*	52,6*	63,1*	57,8*	31,5*	7,8	63,1*	36,8*	63,1*
Prueba CHI2	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,061	0,001	0,001	0,001

Datos en porcentajes. Significativo < 0,05. HTA: hipertensión arterial. HVI: hipertrofia ventricular izquierda. Disf Diast: Disfunción diastólica. ATE Carót: aterosclerosis carotídea. EAP: enfermedad arterial periférica. ECVS: enfermedad cardiovascular subclínica. Micro Albu: microalbuminuria. PCRus: proteína C ultrasensible.

Tabla V. Cormorbilidades cardiometabólicas inducidas por la enfermedad periodontal en 192 pacientes con DM2 de 30 a 79 años.

DM2 192 P	HTA	HVI	Disf. Diast.	ATE Carot.	Placa Carot.	EAP	ECVS	PCR us > 2 mg/l
Diabetes Encías sanas 30 P (15,5%)	83,3	46,6	56,6	370,0	40,0	30,0	90,0	36,6
Diabetes Gingivitis 115 P (60%)	79,1	52,5	60,0	66,0	28,8	23,4	87,8	59,1*
Diabetes Periodontitis 47 P (24,5%)	80,8	44,6	70,2*	78,7*	44,6	734,0	97,8*	72,3*
Prueba CHi2	0,721	0,803	0,001	0,001	0,081	0,481	0,041	0,001

Datos en %. Significativo $p < 0,05$. HTA: hipertensión arterial. HVI: hipertrofia ventricular izquierda. Disf Diast: Disfunción diastólica. ATE Carót: aterosclerosis carotídea. EAP: enfermedad arterial periférica. ECVS: enfermedad cardiovascular subclínica. PCRus: proteína C ultrasensible.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluaron las comorbilidades que se asociaron a la EPO, en el área inflamatoria, metabólica y cardiovascular, usando como marcador de inflamación PCRus ≥ 2 mg/L, de acuerdo al consenso ACC/AHA23²⁸. Este es un marcador inflamatorio predominantemente hepático, estimulado por IL-6 y potenciado por IL-1 y FNT α . En un meta-análisis de 22 estudios, la predicción de enfermedad coronaria usando PCRus ≥ 2 mg/L, fue 1,58 (1,48-1,68)³⁴. En los 1410 pacientes del estudio, se presentó en gingivitis, en 6/9 CM y en PO, en 9/9 CM; la DM2 fue en PO, 5 veces más frecuente (PO 31,3% vs. ES 6,1%), demostrando ser la EPO una importante condición prediabética, que proviene de una de las mayores pandemias adquirida del adulto¹, la cual, ha sido poco valorada mundialmente. Se hace notar que a medida que avanza la EPO, la relación porcentual prediabetes/DM2, aumenta en favor de pacientes con DM2 (ES: 23,7/6,1; gingivitis: 30,2/14,9; PO: 25,3/31,3), lo cual sugiere el potencial diabetogénico de la PO en prediabéticos, en personas con riesgos metabólicos y en personas con historia familiar de DM2 (HFDM).

Recientemente se ha encontrado una condición bidireccional entre DM2 y EPO, demostrando aún su mayor importancia preventiva³⁵. Uno de

los aspectos más relevantes de este trabajo es la importancia encontrada de la EPO en incrementar o prevenir la frecuencia de pacientes con DM2, en personas con historia familiar de DM2 (HFDM), las cuales representaron la cuarta parte de la población de este estudio (24,2%); entre los pacientes con HFDM que tenían ES hubo 29,8% de DM2, con gingivitis hubo 45,9% de DM2 y con PO hubo 68,4% de DM2; encontrándose 38,7% menor frecuencia de pacientes diabéticos, entre HFDM con ES en relación a HFDM con PO.

Cuando se evalúa la PCRus como marcador inflamatorio en personas con HFDM, con PCRus < 2 mg/L, hubo 33,9% de DM2 y con PCRus ≥ 2 mg/L hubo 58,0% de DM2, (24% menos DM2). Esto sugiere que en pacientes con HFDM o de alto riesgo, se debe mantener una buena salud oral y evitar en lo posible cualquier proceso inflamatorio crónico, esto debe ser considerado desde la infancia.

El aumento significativo de 22,8%, (más de 2,6 veces), de micro-albuminuria en PO, se interpretó como la expresión de disfunción endotelial sistémica, condición promotora de aterogénesis, HTA y ERC, entre otros. En el área cardiovascular, en la tabla II, se muestra que la EPO duplicó HTA, HVI, DD, ATE y placas en carótidas, EAP y ECVS; con aumento significativo en

espirometrías disfuncionales. Estudios previos han encontrado relación entre PO y ECV^{16-18,25,36}, y varios metanálisis encuentran asociación directa entre PO e incremento de HTA³⁷⁻³⁸; también el tratamiento de la PO ha logrado hacer más efectivo el tratamiento y mejorar la HTA resistente^{39,40}.

La EPO está estrechamente relacionada al desarrollo de aterosclerosis, la ICS y la respuesta inmune a EPO aumenta el riesgo de ECV. Adicionalmente patógenos de la boca cruzan el tejido conjuntivo y la barrera endotelial, y entran en la placa aterosclerótica promoviendo reacción inflamatoria y desestabilización^{41,42}. El control de la ICS de la EPO impacta positivamente el tratamiento de la hipertrofia miocárdica, disminuyendo el riesgo de infarto al miocardio⁴³. También el riesgo de ACV, descrito en un metanálisis, aumenta por la EPO⁴⁴. Se ha encontrado colonización por contigüidad, entre placa dental y patógenos respiratorios, la EPO se asocia a neumonía bacteriana, agrava el asma bronquial y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica^{9,45,46}. Los patógenos periodontales al generar ICS intervienen en la patogénesis del EPOC. La higiene oral diaria es un importante factor para disminuir el riesgo entre pacientes con enfermedades respiratorias⁴⁷.

Se encontró una relación directa entre la alteración del metabolismo de la glucosa y la EPO, a mayor desequilibrio glucémico mayor aumento de EPO, así como de ICS y comorbilidades cardiometabólicas. Se ha reportado mayor susceptibilidad y agravamiento de prediabetes y DM2 por EPO^{19,23-25}. La infección persistente de la EPO y la inflamación sistémica subsecuente aumenta RI afectando negativamente el control glucémico, que se debe parcialmente al aumento de los mediadores inflamatorios. Estas moléculas interactúan con los ácidos grasos libres, lípidos y AGE, todas constituyentes de la DM2. La activación de vías inflamatorias en hepatocitos, endotelio, células inmunes, músculo, y adipocitos, promueven mayor RI y dificulta la regulación metabólica en prediabetes y DM2⁴⁷⁻⁵². La Tabla III: muestra, la relación ICS/EPO; se aprecia el significativo incremento de PCRus ≥ 2 mg/L, como marcador inflamatorio sistémico produci-

do por las 7 condiciones metabólicas graficadas, sin observarse en historia familiar de DM2 (HFDM), sin embargo, en todas estas condiciones incluyendo personas con HFDM, la PO generó un sobre incremento significativo de PCRus ($P \leq 0,001$), que demostró un estado sobre-inflamatorio sistémico crónico, que pasa desapercibido y que se acompaña de disfunción metabólica, estrés oxidativo y resistencia a la insulina^{14-17,51-54}. Se muestra en la figura 2 la importancia de las condiciones de riesgo para aumentar la frecuencia de DM2 y la influencia de la salud de encías en incrementar o prevenir DM2 en estas condiciones. La mayor frecuencia de DM2 en orden descendente, fueron: 1) historia familiar de DM2 (HFDM), 2) periodontitis, 3) HTA, 4) edad, 5) S. metabólico, 6) obesidad, 7) PCRus, y 8) gingivitis; llama la atención que la obesidad, una comprobada condición de riesgo para DM2, en este estudio con 18,5%, ocupó el sexto lugar entre las 8 condiciones que se estudiaron, sin embargo, hay que considerar que los 1410 pacientes de este estudio presentaron 31,5% de sobrepeso y 41,5% de obesidad.

La EPO, inexplicablemente, no ha sido considerada entre las principales condiciones de riesgo para DM2 por organizaciones internacionales de salud, a pesar de ser una de las mayores pandemias mundiales (45% a más de 89% de frecuencia en diferentes países), siendo más grave en países del tercer mundo⁵⁵, de acuerdo con la OMS; la forma severa de periodontitis causa entre 5% y 15% de pérdida de dientes a nivel mundial y se categoriza como la sexta enfermedad prevalente en humanos con 740 millones de personas a nivel mundial⁵⁶⁻⁵⁸ a pesar, de ser un riesgo prevenible y tratable, es el inductor de la mayor incidencia de ICS adquirida del adulto¹. Según los resultados mostrados en la figura III, cuando hay riesgos metabólicos inflamatorios, mantener encías sanas previene la DM2 entre 2 y 4 veces. En pacientes con condiciones de riesgo que mantuvieron encías sanas, la frecuencia de DM2 disminuyó significativamente, 26,7% en promedio con respecto a tener PO; como ejemplo, los obesos, presentaron 3 veces más DM2 con PO que con encías sanas (37,9% vs. 9,6%). Estos resultados no dejan duda de la importancia de mantener

una buena salud oral para prevenir o retardar la aparición de DM2 y otras enfermedades promovidas por la ICS.

En el estudio de población NHANES I⁵⁹, en 9.226 personas de 25 a 74 años, la incidencia de DM2 con gingivitis fue 40% ($P \leq 0,05$) y con PO 50% ($P \leq 0,05$). El estudio MESA⁶⁰ y el estudio de las enfermeras⁶¹, relacionaron marcadores inflamatorios con mayor incidencia de DM2. Un estudio de seguimiento de 10 años⁶², mostró FNT-Alfa, IL-6 y PCRus elevados con alta incidencia de DM2. Un metanálisis de 20 estudios controlados⁶³, reportó relación IL-6 alta con DM1. Múltiples publicaciones reportan resultados similares^{23-25,64-67}. Sin embargo, al revisar la amplia literatura, parece que estas investigaciones, todavía no han sido consideradas por organizaciones internacionales de salud. En la Tabla IV: se muestra la influencia de la EPO en 387 pacientes prediabéticos de 30 a 79 años, con gingivitis 7/9, y con periodontitis 8/9 comorbilidades significativas con respecto a ES, tanto gingivitis como PO, aumentaron PCRus, HTA, HVI, DD, aterosclerosis en carótidas y ECVS; la PO se asoció con mayor incremento en todas las comorbilidades que la gingivitis, y además, aumentó microalbuminuria.

En un trabajo⁶⁸ se encontró que la hipertensión arterial es responsable en 387 prediabéticos de 6/8 comorbilidades inflamatorias y metabólicas y 7/8 CM cardiovasculares y que los prediabéticos normotensos se comportan igual que la población normal. Varios estudios de seguimiento han demostrado que solo los prediabéticos con HTA presentan alto riesgo cardiovascular, a diferencia de prediabéticos normotensos, sin mayor riesgo cardiovascular que población general⁶⁹⁻⁷¹.

Los pacientes diabéticos presentaron: ES: 15,5% con 36,6% de PCRus $\geq 2\text{mg/L}$; gingivitis: 60% con 59,1% de PCRus $\geq 2\text{mg/L}$ y PO en 24,5% con 72,3% de PCRus $\geq 2\text{mg/L}$, (la más alta encontrada). La aterosclerosis en carótidas aumentó significativamente en DM2 con PO, e indujo en DM2, un importante incremento de disfunción diastólica. (ES: 56,6% vs. PO 72,2%), sin embargo, la DM2 aun presentando

ES, demostró ser una enfermedad de alto riesgo cardiovascular con 83% de HTA, 46,6% de HVI, 56,6% de DD, 70% de aterosclerosis y 40% de placas ateroscleróticas en carótidas, 30% de EAP y 90% de ECVS, estas CM elevadas, no aumentaron significativamente con PO. Se ha reportado que la EPO incrementa significativamente la mortalidad del diabético^{64,65}, lo cual no es de extrañar conociendo la sobre inflamación y el importante incremento de comorbilidades cardiovasculares, con señalado incremento en enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca^{9,17,22,25,62,64}. Se ha publicado mejoría de ECV al tratar la EPO^{39,40,71,72}.

En la última década, la inflamación crónica sistémica, es reconocida como un importante factor de riesgo, en la patogénesis de ambas formas de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección normal o baja^{39,73,74}. El tratamiento periodontal adecuado en DM2, redujo infarto del miocardio: 0,92 (0,85-0,99), e insuficiencia cardiaca, 0,60 (0,45-0,80), sin modificar la incidencia de ACV⁷⁵⁻⁷⁷. Tratándose de la alta incidencia de disfunción diastólica en DM2 con PO, sería importante investigar la influencia de PO en miocardiopatía diabética. La frecuencia de 66% de EPO en este estudio, no refleja la verdadera incidencia en Venezuela, debido a que el estudio se realizó con una mayoría de pacientes de clase socioeconómica media o alta, con educación superior, que invirtieron voluntariamente en una evaluación clínica preventiva. La incidencia de EPO en nuestro país, podría ser superior al 85%. Un estudio reciente⁵⁵ sobre prevalencia incluye a Venezuela entre los países con mayor incidencia mundial de enfermedades orales: 425 a 478/100.000 habitantes, 4 veces la de países desarrollados. La alta incidencia de EPO encontrada en DM2 en este estudio de 84,5%, demuestra que la EPO no ha sido tratada en prediabetes ni en DM2 y mucho menos en HFDM. Tomando en cuenta las características de los pacientes del estudio, se muestra la poca atención que ha tenido la EPO en DM2, debido a que todos estos pacientes, estaban bajo tratamiento con especialistas.

Este estudio se limita a la detección de 16 comorbilidades estudiadas en un lapso de 6

horas, en relación a enfermedad periodontal en disglucemia, sin ser estudiada la frecuencia de muchas otras comorbilidades asociadas a EPO e ICS. El estudio se realizó en personas de 30 a 70 años que subvencionaron el tutorial o a grupos de personal directivo seleccionado de universidades privadas que contrataron nuestro servicio, por lo tanto, no representa una muestra total de nuestra población. El progresivo incremento de desnutrición en las últimas 2 décadas y el abandono de los institutos públicos de salud, aunado a la migración de valioso personal de salud, con limitación de evaluaciones de salud y medicamentos debido a empobrecimiento de nuestra población, sugiere un mal pronóstico sobre EPO, inflamación crónica sistémica y salud del venezolano.

Se puede concluir:

- 1) La EPO tiene gran importancia en la prevención de DM2 y en la generación de complicaciones graves de DM2, siendo aún poco considerado, a pesar de ser una pandemia mundial grave, mayor en países subdesarrollados⁵⁵.
- 2) La alta incidencia de EPO como pandemia y su influencia en el pronóstico de DM2, debe ser considerada como una importante condición prevenible, por organismos internacionales. Publicaciones recientes evidencian una clara asociación bidireccional entre PO y DM2^{21-25,35}.
- 3) Se encontró gran diferencia en la frecuencia de DM2, entre las personas con HFDM y sin HFDM (47,8 vs.3,36), lo cual obliga desde el punto de vista preventivo a conocer la carga familiar de diabetes desde la infancia, u otra condición predisponente.
- 4) Las personas con HFDM (24,1% de 1410), que mantuvieron ES, tuvieron menor DM2, de 45,7% a 29,8%, y con PO la DM2 subió a 68,5% (Las personas con HFDM que tenían encías sanas en relación a HFDM con PO previnieron DM2 en 38,7%) y entre condiciones metabólicas de riesgo con ES vs. PO, se previno la DM2 en 26,7%, como promedio.
- 5) Se encontró que personas con HFDM y concentraciones de PCRus menores de 2 mg/L, presentaron 33,9% de DM2 y con cifras \geq 2 mg/L, 58% de DM2. Se destaca la importancia

de mantener ES para prevenir o retardar DM2, en las personas con HFDM, incluyendo mujeres con historia de diabetes gestacional o factores de riesgo.

6) Las características de este estudio, no permitieron evaluar el incremento de DM2 ocasionado por la EPO en prediabéticos, sin embargo, cuando relacionamos frecuencia de prediabetes/DM2, vemos que con ES fue 26,5%, con gingivitis 51% y con PO superó el 114% de DM2; en síndrome metabólico que es una condición prediabética, la PO aumentó DM2 en 26,1%.

7) Este trabajo es un ejemplo de la importancia de la inflamación crónica sistémica en la génesis y deterioro de la salud del humano.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Richards D. Oral diseases affect some 3.9 billion people. *Evid Based Dent* 2013;23:14-35.
2. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, Ferrucci L, Gilroy DW, Fasano A, Miller GA, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine* 2019;25:1822-1832.
3. Libby P, Kobold S. Inflammation: a common contributor to cancer, aging, and cardiovascular diseases-expanding the concept of cardio-oncology. *Cardiovasc Res* 2019;115:824-829.
4. Bennett JM, Reeves G, Billman GE, & Sturmborg, JP. Inflammation—nature’s way to efficiently respond to all types of challenges: implications for understanding and managing “the epidemic” of chronic diseases. *Front. Med* 2018;5:316. doi: 10.3389/fmed.2018.00316. eCollection 2018.
5. Lasselin J, Capuron L. Chronic low-grade inflammation in metabolic disorders: relevance or behavioral symptoms. *Neuroimmunomodulation* 2014;21:95-101.
6. Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, Efron PA, Brakenridge SC, Mohr AM, Moore FA, Moldawer LL. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Med* 2017;45:253-262.
7. Kaneda MM, Messer KS, Ralainirina N, Li H, Leem CJ, Gorjestani S, Woo G, Nguyen AV, Figueiredo CC, Foubert P, et al. PI3Kgamma is a molecular switch that controls immune suppression. *Nature* 2016;539:437-442.
8. Rogovskii VS. Immune tolerance as the physiologic counterpart of chronic inflammation. *Front Immunol* 2020;11:2061. doi: 10.3389/fimmu.2020.02061. eCollection 2020.

9. Bourgeois D, Inquimbert C, Ottolenghi L, Carrouel F. Periodontal pathogens as risk factors of cardiovascular diseases, diabetes, rheumatoid arthritis, cancer, and chronic obstructive pulmonary disease-is there cause for consideration?. *Microorganisms* 2019;7:424. doi: 10.3390/microorganisms7100424.
10. Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med* 2010;267:543-560.
11. Straub RH. The brain and immune system prompt energy shortage in chronic inflammation and ageing. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:743-751.
12. Fougère B, Boulanger E, Nourhashémi F, Guyonnet S, Cesari M. Chronic inflammation: accelerator of biological aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017;72:1218-1225.
13. Vadasz Z, Haj T, Kessel A, Toubi E. Age-related autoimmunity. *BMC Med* 2013;11:94-109.
14. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2014;64:57-80.
15. Van Dyke TE. Pro-resolving mediators in the regulation of periodontal disease. *Mol Aspects Med* 2017;58:21-36.
16. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, Asadi H, Ojcius DM. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J* 2019;42:27-35.
17. Díaz CM, Bullon B, Ruiz-Salmerón RJ, Fernández-Riejos P, Fernández-Palacín A, Battino M, Cordero MD, Quiles JL, Varela-López A, Bullón P. Molecular inflammation and oxidative stress are shared mechanisms involved in both myocardial infarction and periodontitis. *J Periodontol Res* 2020;55:519-528. doi: 10.1111/jre.12739.
18. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38.
19. Azarpazhooh A, Tenenbaum HC. Separating fact from fiction: use of high-level evidence from research syntheses to identify diseases and disorders associated with periodontal disease. *J Can Dent Assoc* 2012;78:c25.
20. Figueredo CM, Lira-Junior R, Love RM. T and B cells in periodontal disease: new functions in a complex scenario. *Int J Mol Sci* 2019;20:3949.
21. Stöhr J, Barbaresko J, Neuenschwander M, Schlesinger S. Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep* 2021;11:13686.
22. Reddy M, Gopalkrishna P. Type 1 diabetes and periodontal disease: a literature review. *Can J Dent Hyg* 2022;56:22-30.
23. AlShwaimi E, Idrees M, Berri Z, El-Sakka H, Kujan O. Association between diabetes mellitus and periodontal diseases: a survey of the opinions of dental professionals. *Med Princ Pract* 2019;28:141-149.
24. Wu YY, Xiao E, Graves DT. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *Int J Oral Sci* 2015;7:63-72.
25. Bourgeois D, Inquimbert C, Ottolenghi L, Carrouel F. Periodontal pathogens as risk factors of cardiovascular diseases, diabetes, rheumatoid arthritis, cancer, and chronic obstructive pulmonary disease-is there cause for consideration?. *Microorganisms* 2019;7:424. doi: 10.3390/microorganisms7100424.
26. American Academy of Periodontology Task Force. Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions. First published: 01 July 2015. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.157001>.
27. Ramseier CA, Mirra D, Schütz C, Sculean A, Lang NP, Walter C, Salvi GE. Bleeding on probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years. *J Clin Periodontol* 2015;42:150-159.
28. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *Circulation* 2014;129 (suppl. 2): S49-S73
29. Ingelsson E, Sullivan LM, Fox CS, Murabito JM, Benjamin EJ, Polak JF, Meigs JB, Cupples LA, Chazaro I, Polak JF, et al. Burden and prognostic importance of subclinical cardiovascular disease in overweight and obese individuals. *Circulation*. 2007;116:375-384.
30. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, PostJames WS, Stein H, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A Consensus Statement From the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111; quiz 189-90.
31. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim E, Fatar M, et al. Carotid intima-media thickness and plaque consensus. Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:290-296.
32. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009;51:1061-1067.
33. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña MB. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999;11:319-326.
34. Karakas M, Koenig W. CRP in cardiovascular disease. *Herz* 2009;34:607-613.
35. Stöhr J, Barbaresko J, Neuenschwander M, Schlesinger S. Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep* 2021;11:13686.
36. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Boucharde P, Chapple I, Dietrich T, Gotsman I, Graziani F, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol* 2020;47:268-288.
37. Larvin H, Kang J, Aggarwal VR, Pavitt S, Wu J. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res* 2021;7:109-122.
38. Martín-Cabezas R, Seelam N, Petit C, Agossa K, Gaertner S,

- Tenenbaum H, Davideau JL, Huck O. Association between periodontitis and arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2016;180:98-112.
39. Vidal F, Cordovil I, Figueredo C MS, Fischer R G. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2013;40:681-687.
40. Surma S, Romańczyk M, Witalińska-Labuzek J, Czerniuk MR, Labuzek K, Filipiak KJ. Periodontitis, blood pressure, and the risk and control of arterial hypertension: epidemiological, clinical, and pathophysiological aspects-review of the literature and clinical trials. *Curr Hypertens Rep* 2021;23:27. doi: 10.1007/s11906-021-01140-x.
41. Chhibber-Goel J, Singhal V, Bhowmik D, Vivek R, Parakh N, Bhargava B, Sharma A. Linkages between oral commensal bacteria and atherosclerotic plaques in coronary artery disease patients. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2016;2:7. doi: 10.1038/s41522-016-0009-7.
42. Herrera D, Molina A, Buhlin K, Klinge B. Periodontal diseases and association with atherosclerotic disease. *Periodontology* 2000. 2020;83:66-89.
43. Lazureanu PC, Popescu FG, Stef L, Focsa M, Vaida MA, Mihaila R. The influence of periodontal disease on oral health quality of life in patients with cardiovascular disease: a cross-sectional observational single-center study. *Medicina (Kaunas)* 2022;58:584. doi: 10.3390/medicina58050584.
44. Rahimi A, Afshari Z. Periodontitis and cardiovascular disease: a literature review. *ARYA Atheroscler* 2021;17:1-8. doi: 10.22122/arya.v17i0.2362.
45. Bansal M, Khatri M, Taneja V. Potential role of periodontal infection in respiratory diseases, a review. *J Med Life* 2013;6:244-248.
46. Lafon A, Pereira B, Dufour T, Rigouby V, Giroud M, Béjot Y, Tubert-Jeannin S. Periodontal disease and stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Neurol* 2014;21:1155-1161.
47. Hobbins S, Chapple IL, Sapey E, Stockley RA. Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/behaviors? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12:1339-1349.
48. Raves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2020;82:214-224.
49. Tunes RS, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho GDR. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Dent Assoc* 2010;76:a35.
50. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol* 2019;70. doi: 0.26402/jpp.2019.6.01
51. Allen EM, Matthews JB, O' Halloran DJ, Griffiths HR, Chapple IL. Oxidative and inflammatory status in Type 2 diabetes patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2011;38:894-901.
52. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes* 2003;52:812-817.
53. Wang X, Bao W, Liu J, Ouyang YY, Wang D, Rong S, Xiao X, Shan ZL, Zhang Y, Yao P, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2013;36:166-175.
54. Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, de Bittencourt PI Jr, Newsholme P. Molecular events linking oxidative stress and inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:181643.
55. Bernabe E, Marcenes W, Hernandez CR, Bailey J, Abreu LG, Alipour V, Amini S, Arabloo J, Arefi Z, Arora A, et al. Global, regional, and national levels and trends in burden of oral conditions. From 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease. *J Dent Res* 2020; 99:362-373.
56. Alawaji YN, Alshammari A, Mostafa N, Carvalho RM, Aleksejuniene J. Periodontal disease prevalence, extent, and risk associations in untreated individuals. *Clin Exp Dent Res* 2022;8:380-394.
57. Dye BA. Global periodontal disease epidemiology. *Periodontology* 2000. 2012;58:10-25.
58. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)* 2017;11:72-80.
59. Demmer RT, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care* 2008;31:1373-1379.
60. Bertoni AG, Burke GL, Owusu JA, Carnethon MR, Vaidya D, Barr RG, Jenny NS, Ouyang P, Rotter JI. Inflammation and the incidence of type 2 diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2010;33:804-810.
61. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53:693-700.
62. Koloverou E, Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Chrysohoou C, Tousoulis D, Stefanadis D, Pitsavos C. Single and combined effects of inflammatory markers on 10-year diabetes incidence: The mediating role of adiposity-results from the ATTICA cohort study. *ATTICA Study Group. Diabetes Metab Res Rev* 2018;34. doi: 10.1002/dmrr.2939.
63. Chen YL, Qiao YC, Pan YH, Xu Y, Huang YC, Wang YH, Geng LJ, Zhao HL, Zhang XX. Correlation between serum interleukin-6 level and type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine* 2017;94:14-20.
64. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco R, Knowler WC. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:27-32.
65. Koche T, König J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontol* 2000. 2018;78:59-97.
66. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-334.

67. Alasqah M, Mokeem S, Alrahlah A, Al-Hamoudi N, Abduljabbar T, Akram Z, Vohra F, Fawad Javed F. Periodontal parameters in prediabetes, type 2 diabetes mellitus, and non-diabetic patients. *Braz Oral Res* 2018;6;32:e81.
68. Febres F, Pereira JM, Tamayo MA, Arias E, Palacios A, Colán J. Detección del riesgo cardiovascular en la diabetes, usando como marcador de riesgo la hipertensión arterial. una importante opción en la prevención cardiovascular. Resumen del XVIII congreso SVEM. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2017;15:130-163.
69. Jin Y, Wu Y, Wang W, Tian J. Effects of prediabetes mellitus alone or plus hypertension on subsequent occurrence of cardiovascular disease and diabetes mellitus: longitudinal study. *Hypertension* 2015;65:525-530.
70. Henry P, Thomas F, Benetos A, Guize L. Impaired fasting glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality. *Hypertension* 2002;40:458-463.
71. Hubbard D, Colantonio LD, Tanner RM, Carson AP, Sakhuja S, Jaeger BC, Carey RM, Cohen LP, Shimbo D, Butler M, et al. Prediabetes and risk for cardiovascular disease by hypertension status in black adults: The Jackson Heart Study. *Diabetes Care* 2019;42:2322-2329.
72. Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:421-427.
73. Peng Ch, Yang YS, Chan KC, Kornelius E, Chiou JY, Chien-Ning Huang CN. Periodontal treatment and the risks of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Intern Med* 2017;56:1015-1021
74. Dick SA, Epelman S. Chronic heart failure and inflammation: what do we really know? *Circ Res* 2016;119:159-176.
75. Lobo MG, Schmidt MM, Lopes RD, Dipp T, Feijó IP, Schmidt KES, Gazeta CA, Azeredo ML, Markoski M, Pellanda LC, et al. Treating periodontal disease in patients with myocardial infarction: a randomized clinical trial. *Eur J Intern Med* 2020;71:76-80.
76. Xu S, Song M, Xiong Y, Liu X, He Y, Qin Z. The association between periodontal disease and the risk of myocardial infarction: a pooled analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:50. doi: 10.1186/s12872-017-0480-y.
77. Wojtkowska A, Zapolski T, Wysokińska-Miszczyk J, Wysokiński AP. The inflammation link between periodontal disease and coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: case-control study. *BMC Oral Health*. 2021;21:5. doi: 10.1186/s12903-020-01356-4.

CONCORDANCIA ENTRE LA MADURACIÓN SEXUAL DETERMINADA CLÍNICAMENTE Y POR AUTOPERCEPCIÓN EN ESCOLARES Y ADOLESCENTES.

Nolis Camacho-Camargo¹, Nathali Gómez¹, Mariela Paoli², Yajaira Briceño², José Luis Martínez¹, Rossybell Fernández¹, Sofia Alvarado³.

¹Servicio de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. ²Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. ³Facultad de Medicina, Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(2): 97-106

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la concordancia entre la maduración sexual determinada clínicamente y por autopercepción, en escolares y adolescentes de la Ciudad de Mérida, Venezuela.

Métodos: Se estudiaron 913 escolares y adolescentes entre 9 y 18 años de edad, de escuelas públicas y privadas, provenientes del estudio “Evaluación del crecimiento, desarrollo y factores de riesgo cardiometabólico en escolares y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela (CREDEFAR)”. Se realizó evaluación de la maduración sexual por clínica y por autopercepción según estadios de Tanner. A través del índice kappa se estableció la concordancia entre los métodos.

Resultados: Se incluyeron 470 participantes del sexo femenino (51,5%) y 443 (48,5%) del masculino. No hubo diferencias en la distribución por instituciones y grupos de edad. El coeficiente Kappa para estadio de Tanner de mamas, vello púbico en sexo femenino y genitales masculinos, entre la evaluación clínica y la autopercepción, fue débil o pobre (0,26, 0,32 y 0,28, respectivamente). Por grupos de edad, los de 9-11 años presentaron mejor concordancia con kappa de 0,42 y 0,61 en estadio de Tanner de mamas y vello púbico, respectivamente. La peor concordancia se observó en los adolescentes de ambos sexos clasificados clínicamente en estadio V, ya que mostraron una subestimación importante de su desarrollo en la autoevaluación.

Conclusión: La autoevaluación del desarrollo puberal mediante los estadios de Tanner es una herramienta poco confiable para su uso en la población escolar y adolescente de ambos sexos y no debería utilizarse para establecer decisiones clínicas.

Palabras clave: Escolares; adolescentes; estadios de Tanner; autopercepción; pubertad; maduración sexual.

CONCORDANCE BETWEEN SEXUAL MATURATION DETERMINED CLINICALLY AND BY SELF-PERCEPTION IN SCHOOLCHILDREN AND ADOLESCENTS.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the concordance between sexual maturation determined clinically and by self-perception, in schoolchildren and adolescents from the City of Mérida, Venezuela.

Artículo recibido en: febrero 2022. Aceptado para publicación en: mayo 2022.

Dirigir correspondencia a: Nolis Camacho-Camargo. Email: nolispediatra@hotmail.com

Methods: Nine hundred and thirteen (n=913) schoolchildren and adolescents between 9 and 18 years of age, from public and private schools, from the study "Evaluation of growth, development and cardiometabolic risk factors in schoolchildren and adolescents from the city of Mérida, Venezuela (CREDEFAR)" were studied. Clinical and self-perceived sexual maturation were evaluated according to Tanner stages. Through the kappa index, the concordance between the methods was established.

Results: Four hundred and seventy (n=470) female participants (51.5%) and 443 male (48.5%) were included. There were no differences in the distribution by institutions and age groups. The Kappa coefficient for Tanner stage of breasts, female pubic hair and male genitalia, between clinical evaluation and self-perception, was weak or poor (0.26, 0.32 and 0.28, respectively). By age groups, those aged 9-11 years presented better concordance with kappa of 0.42 and 0.61 in Tanner stage of breasts and pubic hair, respectively. The worst concordance was observed in adolescents of both sexes clinically classified as stage V, since they showed a significant underestimation of their development in the self-assessment.

Conclusion: Self-assessment of pubertal development using Tanner stages is an unreliable tool for use in the school and adolescent population of both sexes and should not be used to make clinical decisions.

Keywords: Schoolchildren; adolescents; Tanner stages; self-perception; puberty; sexual maturation.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo del adolescente se caracteriza por ser un período de transición, en el que los jóvenes experimentan una serie de cambios biológicos, cognitivos y psicosociales, que afectarán su vida adulta. Estos cambios están influenciados por el género y el nivel de madurez física, psicosocial y cognitiva del individuo; además, el ambiente social, cultural, político y económico en el que viven, también los determinan. La cronología en intensidad y duración a lo largo de la pubertad son específicos para cada adolescente y pueden variar considerablemente entre ellos, surgiendo el requerimiento de clasificar a los niños y adolescentes en función de la maduración biológica¹⁻².

La pubertad se inicia con la aparición de los caracteres sexuales secundarios y finaliza cuando el individuo alcanza las características físicas, fisiológicas y la capacidad reproductiva del adulto; por lo tanto, puede prolongarse hasta el final de la segunda década de la vida^{3,4}. La determinación precisa del desarrollo puberal es un elemento importante del examen físico en niños y adolescentes, siendo parte fundamental de toda evaluación del estado de salud en este grupo etario⁵. En el año 1962, Tanner creó un método que compara el desarrollo de los caracteres sexuales

secundarios de un paciente con fotografías estandarizadas, que van entre el estadio I, ausencia de desarrollo, hasta el V, desarrollo completo. Este método considera sólo la inspección, y no establece la necesidad de palpación. Obviamente este método mejora, si se agrega palpación del tejido mamario y medición del volumen testicular, utilizando un orquidómetro^{6,7}.

En las niñas venezolanas el estadio II de la glándula mamaria aparece en promedio a los 10,7 años de edad, no obstante, puede presentarse desde los 8,5 y hasta los 12,9 años de edad. En los varones el estadio II de genitales aparece a los 11,5 años de edad, aun cuando puede aparecer, desde los 9 años y hasta los 14 años de edad. Igualmente, las niñas presentan la menarquia en promedio a los 12,6 años, pero puede ocurrir entre los 10,7 y 14,6 años de edad^{8,9}.

Debido a la variación individual de la edad en que ocurre la pubertad en los niños, la edad cronológica es un indicador poco seguro para la estimación de los estadios puberales, razón por la cual, se debe evaluar el desarrollo sexual específicamente¹⁰. El método de Tanner tiene gran utilidad en la práctica clínica, teniendo como desventaja, el requerir observar directamente las mamas en las niñas y los genitales en los varones, lo que es incómodo, especialmente, si el observador es del sexo opuesto,

y difícil de aplicar en evaluaciones grupales¹¹. La autoevaluación del desarrollo puberal, en base a las mismas fotografías, ha sido planteada como una posible alternativa en estos casos.

La habilidad de ser capaz de determinar estas fases a través de una autoevaluación de los jóvenes, en lugar del examen físico tradicional, es un evento que atrae gran interés entre los investigadores que estudian fenómenos en los adolescentes, dada la gran simplificación que traería a la realización de estudios en la comunidad. Con este propósito, se han estudiado varias formas no invasivas de evaluación, buscando coincidencias entre los estadios específicos de Tanner evaluados clínicamente, y la autoevaluación de dichos estadios realizada por el adolescente. Estos métodos han sido apoyados por dibujos, fotografías y explicaciones escritas, sobre las características de los estadios, pero los resultados han sido muy variables y, en muchos casos, pobres, especialmente en la primera etapa de la adolescencia^{10,12}.

En Venezuela se han realizado estudios que han permitido evaluar los patrones biológicos de maduración sexual en función del “Tempo” con la identificación de maduradores tempranos, promedios y tardíos y la relación con otras variables antropométricas, así como algunas investigaciones que consideran la maduración sexual por autoevaluación¹³⁻¹⁶. Hasta ahora no hay trabajos que evalúen la autoevaluación de la maduración sexual y la realizada por un médico entrenado, por lo que el propósito del presente trabajo fue evaluar la concordancia existente entre la evaluación de la maduración sexual mediante la escala de Tanner, efectuada por un médico pediatra, con la autoevaluación realizada por escolares y adolescentes sanos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos: Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal. La muestra de este estudio formó parte del proyecto denominado “Evaluación del crecimiento, desarrollo y factores de riesgo cardiometabólico en escolares y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela (CREDEFAR)¹³, que se llevó a cabo en el Instituto

Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) entre Marzo 2010 y Junio 2011, con la participación de los Servicios de Endocrinología, Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil y de Nutrición Clínica. La población se obtuvo del registro de los niños y adolescentes matriculados por nivel de estudio desde el 4º grado hasta 5º año del Ciclo Diversificado en las Unidades Educativas públicas y privadas del Municipio Libertador, de la ciudad de Mérida. La población total correspondió aproximadamente a 4000 sujetos por año de edad (9 a 17 años). La muestra se seleccionó mediante un muestreo estratificado, proporcional, aleatorizado y polietápico, que garantizó la participación adecuada por institución pública o privada (condición socioeconómica) y ubicación geográfica¹³.

Procedimiento: La investigación comenzó con la autorización previa de la dirección de las Unidades Educativas seleccionadas y el posterior envío a todos los representantes o responsables, de un folleto informativo y el consentimiento informado, donde se explicaron los objetivos y la importancia del estudio. Una vez obtenido el consentimiento sobre la participación de los estudiantes, se aplicó una ficha de recolección de datos. Para evaluar la maduración sexual, los niños y adolescentes participantes fueron examinados por médicos pediatras previamente entrenados. Se realizó la evaluación física de la glándula mamaria (GM) y vello púbico (VP) en el sexo femenino, y del vello púbico, el volumen testicular usando orquidómetro de Prader y la longitud y grosor del pene con cinta métrica estándar en el sexo masculino. Se clasificó la maduración sexual según los estándares de referencia internacional de Tanner^{6,7}, estadios I, II, III, IV y V. La determinación de la madurez sexual por autopercepción fue realizada por los participantes al compararse con dibujos de los diferentes estadios de Tanner. Se cumplieron las normas éticas contempladas en la Declaración de Helsinki.

Análisis Estadístico: Los datos se procesaron a través del programa estadístico SPSS versión 20 y se presentan en tablas y gráficos. A través del índice kappa (κ) se estableció la concordancia entre la maduración sexual determinada por examen clínico y la determinada por autopercepción; la

concordancia se considera pobre si el Kappa es $< 0,20$, débil de $0,21-0,40$, moderada de $0,41-0,60$, buena si el valor obtenido es de $0,61-0,80$ y muy buena si va de $0,81$ a $1,00$. Se consideró significativo una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 913 niños y adolescentes de instituciones públicas y privadas de la Ciudad de Mérida. Se observó predominio del sexo femenino con $51,5\%$ ($n=470$) y $48,5\%$ ($n=443$) del sexo masculino. En la distribución por edad, el $36,5\%$ ($n=334$) pertenecían al grupo de 9 a 11 años, el $33,8\%$ ($n=310$) al grupo de 12 a 14 años y el $29,7\%$ ($n=272$) al grupo de 15 a 18 años. La edad promedio de la población fue de $13,26 \pm 2,58$ años.

En la Figura 1, se presenta la distribución de 471 participantes femeninas por estadio de Tanner de mamas de acuerdo a la valoración clínica y la auto percepción, encontrándose que la mayoría de las adolescentes se auto-percibían en estadios mayores de desarrollo mamario, en comparación

con la valoración que realizaba el médico en los estadios I, II y III, a diferencia de los estadios IV y V, donde se autopercebían con menor desarrollo, siendo más notable la diferencia en el estadio V, donde la valoración clínica encontró un $42,6\%$ de las adolescentes en este estadio y la auto percepción solo un $15,9\%$. La concordancia encontrada entre la valoración clínica y la autovaloración fue débil ($kappa=0,265$; $p=0,0001$).

De acuerdo al estadio de Tanner de vello púbico evaluado en las participantes femeninas, representado en la Figura 2, se puede observar que mientras mayor es el estadio puberal, menor concordancia existe entre la valoración clínica y la auto percibida por el grupo en estudio, catalogándose la gran mayoría con un mayor estadio de desarrollo de vello púbico, excepto en el estadio Tanner V, donde se encontraron por la evaluación clínica 211 adolescentes ($44,9\%$) y por autoevaluación solo 36 ($7,7\%$), hallazgo similar al observado para el desarrollo mamario. En esta asociación se encontró también un índice kappa débil ($kappa=0,328$; $p=0,0001$).

ESTADIO DE TANNER DE MAMAS

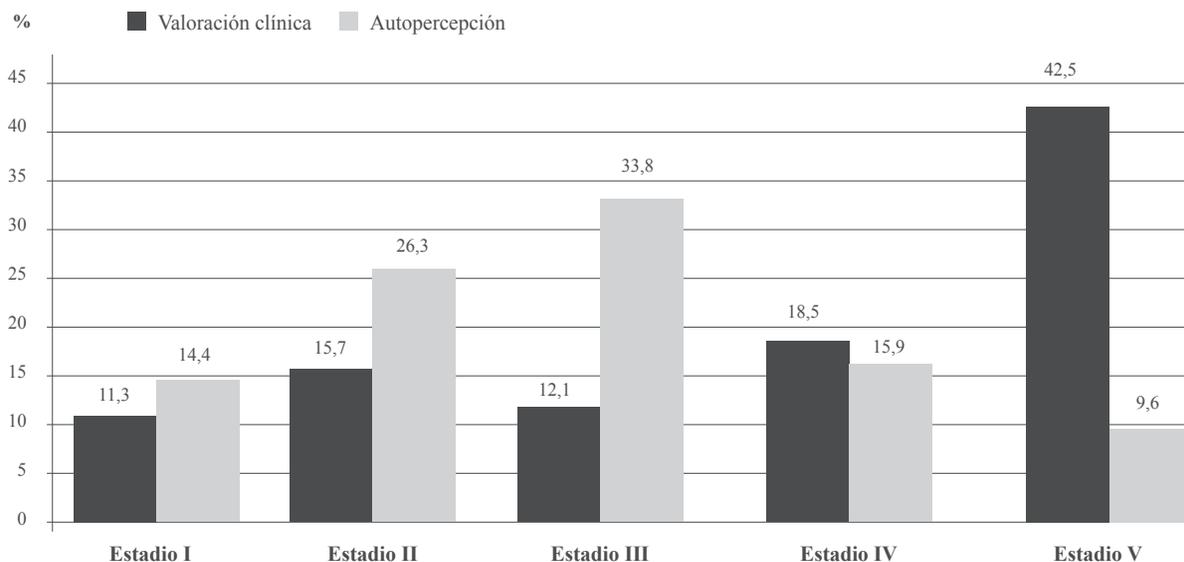


Fig. 1. Distribución de las participantes femeninas por estadio de Tanner de mamas, según valoración clínica y auto percepción. (Kappa: $0,265$; $p=0,0001$).

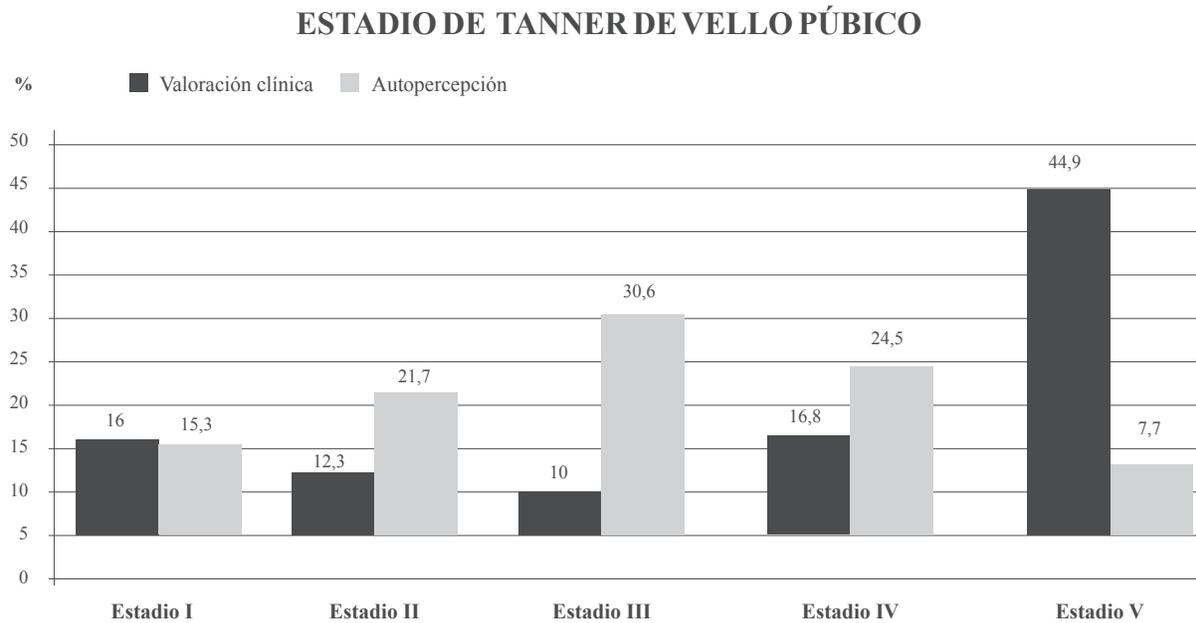


Fig. 2. Distribución de las participantes femeninas por estadio de Tanner de vello púbico, según valoración clínica y auto percepción. (Kappa: 0,328; $p=0,0001$).

En la distribución de los pacientes masculinos por el Estadio de Tanner de Genitales (Figura 3), en cuanto a la valoración clínica, la mayoría se encontraba en el estadio I y V de Tanner con 30% y 23,5%, respectivamente, mientras que en la auto percepción, predominó el estadio II y III, representando el 33% y 23,5%, respectivamente; se

evidencia la tendencia del adolescente masculino a sobrestimar su estadio de desarrollo puberal en los estadios II a IV, a diferencia de aquellos que han alcanzado su desarrollo completo, que tienden a subestimar su grado de maduración sexual (estadio V). Se encuentra una concordancia débil (Kappa: 0,287; $p=0,0001$).

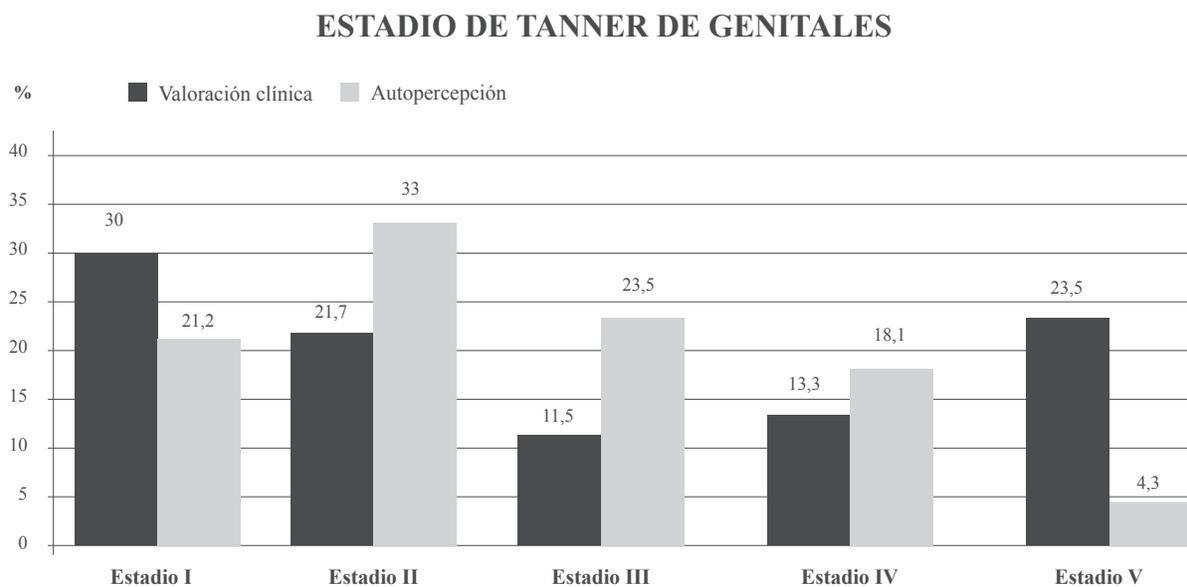


Fig. 3. Distribución de los participantes masculinos por estadio de Tanner de Genitales, según valoración clínica y auto percepción. (Kappa: 0,287; $p=0,0001$).

De acuerdo a la distribución de las participantes por estadio de Tanner de mamas según grupo de edad, valoración clínica y autopercepción, que se presenta en la Tabla 1, se observa que las de menor edad presentaron una mejor concordancia que las más grandes, mostrando una concordancia moderada en el grupo de 9 a 11 años, donde la mayoría de las niñas estaban en el estadio II,

tanto por valoración clínica como autopercebida ($\kappa=0,425$). La concordancia en los otros dos grupos de edad fue pobre, y se observa la tendencia a sobreestimar su estadio de Tanner de mamas, excepto en aquellas que clínicamente han completado su maduración sexual (estadio V), que tienden a subestimar su grado de desarrollo puberal.

Tabla I. Distribución de las participantes femeninas por estadio de Tanner de mamas, según grupos de edad, valoración clínica y autopercepción.

Estadio Tanner Mamas	Valoración Clínica	Autopercepción	Valor Kappa
Grupo 9-11 años (n=144)			0,425
I	53 (36,8)	64 (44,4)	p=0,0001
II	64 (44,4)	68 (47,2)	
III	19 (13,2)	12 (8,3)	
IV	6 (4,2)	--	
V	2 (1,4)	--	
Grupo 12-14 años (n=179)			0,102
I	--	4 (2,2)	p=0,001
II	9 (5,0)	41 (22,9)	
III	32 (17,9)	91 (50,8)	
IV	59 (33,0)	28 (15,6)	
V	79 (44,1)	15 (8,4)	
Grupo 15-18 años (n=148)			0,066
I	--	--	p=0,034
II	1 (0,7)	15 (10,1)	
III	6 (4,1)	56 (37,8)	
IV	22 (14,9)	47 (31,8)	
V	119 (80,4)	30 (20,3)	

Datos en %.

En la Tabla 2 se muestra la distribución de las participantes femeninas por estadio de Tanner de vello púbico por grupo de edad, valoración clínica y autopercepción, donde se evidencia buena concordancia en el grupo de 9 a 11 años (n=144) con un valor de kappa de 0,612, predominando el estadio de Tanner I con 74 (51,4%). Entre 12 a 14 años (n=179), la concordancia fue pobre con kappa de 0,200, predominando según valoración clínica el estadio V, con 89 femeninas (49,7%) mientras que por autopercepción predominó el estadio III (n=81; 45,3%). En el grupo correspondiente de 15 a 18 años de edad (n=147), la concordancia es significativamente menor ($\kappa=0,010$), donde 121 (82,3%) de las evaluadas clínicamente fueron clasificados en estadio de Tanner V y sólo 22 (15%) por autopercepción.

Se observa una gran diferencia en cuanto a la concordancia entre la valoración clínica y autopercepción por estadio de Tanner de genitales en escolares y adolescentes masculinos por grupos de edad (Tabla 3), donde el valor de kappa es menor en los grupos de mayor edad. En el grupo de 9 a 11 años (n=189), se observó una concordancia débil, predominando el estadio de Tanner I, tanto en la valoración clínica, como en la autopercebida. En el grupo de 12-14 años (n=131) la concordancia fue pobre y la mayoría sobrestima su estadio de desarrollo, excepto en el estadio V. En el grupo de 15 a 18 años (n=123) el valor de kappa es -0,037, ninguna concordancia, mostrándose la mayor diferencia en el estadio de Tanner V donde el adolescente tiende a subestimar su madurez sexual.

Tabla II. Distribución de las participantes femeninas por estadio de Tanner de vello púbico, según grupos de edad, valoración clínica y auto percepción.

Estadio Tanner Vello Púbico	Valoración Clínica	Auto percepción	Valor Kappa
Grupo 9-11 años (n=144)			0,612
I	74 (51,4)	71(49,3)	p=0,0001
II	46 (31,9)	56(38,9)	
III	18 (12,5)	16(11,1)	
IV	5 (3,5)	1(0,7)	
V	1(0,7)	--	
Grupo 12-14 años (n=179)			0,200
I	1(0,6)	1(0,6)	p=0,0001
II	12(6,7)	32(17,9)	
III	25(14,0)	81(45,3)	
IV	52(29,1)	51(28,5)	
V	89(49,7)	14(7,8)	
Grupo 15-18 años (n=147)			0,010
I	--	--	p=0,721
II	--	15(10,2)	
III	4(2,7)	47(32,0)	
IV	22(15,0)	63(42,9)	
V	121(82,3)	22(15,0)	

Datos en %.

Tabla III. Distribución de los participantes masculinos por estadio de Tanner de genitales, según grupos de edad, valoración clínica y auto percepción.

Estadio Tanner Genitales	Valoración Clínica	Auto percepción	Valor Kappa
Grupo 9-11 años (n=189)			0,242
I	125(66,1)	91(48,1)	p=0,0001
II	58(30,7)	88(46,6)	
III	5(2,6)	7(4,7)	
IV	1(0,5)	3(1,6)	
V	--	--	
Grupo 12-14 años (n=131)			0,195
I	8(6,1)	3(2,3)	p=0,0001
II	37(28,2)	53(40,5)	
III	39(29,8)	46(35,1)	
IV	24(18,3)	26(19,8)	
V	23(17,6)	3(2,3)	
Grupo 15-18 años (n=123)			-0,037
I	--	--	p=0,345
II	1(0,8)	5(4,1)	
III	7(5,7)	51(41,5)	
IV	34(27,6)	51(41,5)	
V	81(65,9)	16(13,0)	

Datos en %.

DISCUSIÓN

Los datos obtenidos demostraron que la autoevaluación de las etapas de maduración sexual en escolares y adolescentes de la Ciudad de Mérida, utilizando los estadios de la escala de Tanner, no es confiable, en comparación con la interpretada por médicos preparados al respecto, obteniéndose coeficientes de concordancia kappa débiles. La tendencia de la autopercepción tanto en las adolescentes femeninas como en los masculinos, consiste en sobreestimar el desarrollo puberal y ubicarse en un estadio de maduración sexual mayor al correspondiente en la pubertad temprana y media, mientras que subestiman su desarrollo sexual y se ubican en estadios inferiores al final de la pubertad (estadio V).

Uno de los trabajos iniciales, el de Hergenroeder y col¹⁴ en 107 femeninas entre 8 y 17 años de edad del área Metropolitana de Houston, USA, refiere que el coeficiente kappa para la validez de la autoevaluación del desarrollo mamario fue de 0,34, y para la autoevaluación de vello púbico de 0,37; concluyen que la autoevaluación de la maduración de mama y de vello púbico no era fiable en este grupo de niñas adolescentes. Valores similares de kappa se observaron en este estudio (0,26 y 0,32) para mama y vello púbico respectivamente.

Contrario a nuestros resultados, Ernst y col en el 2018¹⁵, evaluaron el acuerdo entre la estadificación autoevaluada de Tanner, con el examen clínico y con la información aportada por varios marcadores de pubertad en adolescentes tardíos de la cohorte de pubertad nacional de Dinamarca; de 715 adolescentes, 366 devolvieron el cuestionario completo. Más del 75% de los niños estaban en estadio IV de Tanner o superior en el examen clínico. En las niñas, el acuerdo entre evaluadores para la estadificación del vello púbico y la mama fue del 54% y 52%, respectivamente, con kappa ponderado como bueno. En los niños, el vello púbico y la estadificación genital, presentaron porcentajes de acuerdo del 55% y 33%, respectivamente, correspondientes a kappas ponderados de regular a moderado. En los niños atendidos, según su autopercepción, subestimaban

la presencia de los genitales de manera constante. El acuerdo intraindividual sobre la estadificación de Tanner fue del 75 al 77% en niñas y 69% en niños, mientras que la concordancia sobre el vello axilar y el acné, fue superior al 92%. Aunque los autores enfatizan que la autoevaluación de las etapas tardías del desarrollo puberal puede clasificarse erróneamente, mantienen la importancia de la autoevaluación como herramienta para ahorrar tiempo y dinero en estudios prospectivos.

Una concordancia moderada entre la evaluación clínica y la autopercepción se evidencia en el estudio realizado por Taylor y col¹⁶ donde en general, las estadísticas kappa implicaban buena concordancia para la estadificación del vello púbico de niños (kappa=0,68) y moderado de niñas (kappa=0,48), también contrario a nuestros resultados, donde las estadísticas kappa resultan en una concordancia débil para mama, vello púbico y genitales masculinos $k=0,26, 0,32$ y $0,28$, respectivamente.

Los hallazgos de esta investigación también difieren significativamente de los datos reportados por Azevedo y col¹⁷, donde las concordancias obtenidas entre el examinador y la autoevaluación fueron buenas, con un coeficiente Kappa de 0,75 para mamas y vello púbico; sin embargo, los autores señalan que la autoevaluación no debería sustituir la valoración clínica del estadio puberal del adolescente.

El estudio de Xiaoxia y col¹⁸ en el 2018, en 174 pacientes ambulatorios (82 niñas y 92 niños) de 8 a 18 años del Departamento de Endocrinología del Hospital de Niños de Beijing, se basó en la presentación por el médico pediatra de un instrumento de autoevaluación a través de la web para el desarrollo puberal. Los participantes realizaron la autoevaluación con la Escala de Tanner en un entorno privado y luego fueron examinados por un pediatra experimentado. Los autores reportan que la autoevaluación es consistente con la evaluación realizada por el pediatra para los niños (kappa > 0,8; muy buena), y el desarrollo del vello púbico estuvo bien evaluado por las niñas (kappa > 0,7; buena). Estos hallazgos

sugieren que la autoevaluación del desarrollo puberal utilizando ilustraciones y descripciones podría ser una alternativa válida a la evaluación médica, para satisfacer las necesidades de los estudios epidemiológicos, a diferencia de nuestros resultados. Sin embargo, resaltan que se debe tener precaución en los niños menores de 10 años, especialmente para la evaluación de las mamas en las niñas.

Chavarro y col¹⁹ en el 2017, realizaron una investigación con el objetivo de comparar evaluaciones médicas y autoinformes de la maduración sexual, con marcadores hormonales séricos que se modifican durante la pubertad, para valorar la hipótesis de que la validez de la maduración sexual autoevaluada se subestima en los estudios de validación tradicionales. A tal fin, adaptaron un instrumento de autoevaluación que completaron 248 niños y adolescentes mexicanos, de 8 a 13 años de edad, quienes además, fueron examinados por un pediatra capacitado. Se realizó una correlación con los valores hormonales, y como principales resultados, se encontró que la estadificación de los genitales autoinformada por los niños fue modesta ($r=0,50$) e inferior a la evaluación del médico ($r=0,75$); el estadio de la mama se informó bien ($r=0,89$) y fue superior a la evaluación del médico ($r=0,80$); el estadio del vello púbico informado por los niños ($r=0,91$) y las niñas ($r=0,99$) fue superior a la evaluación médica ($r=0,79$ y $r=0,91$; respectivamente). Los autores concluyen que la autoevaluación se puede utilizar de forma válida en estudios epidemiológicos para evaluar la maduración sexual en niños, aun cuando la evaluación médica puede ser necesaria para una valoración precisa del desarrollo de los genitales en los niños.

Rujano y col²⁰ en el 2019, evaluaron la concordancia entre la autoevaluación del desarrollo puberal mediante la escala de Tanner realizada por adolescentes, comparada con la evaluación efectuada por un médico entrenado en 229 adolescentes de 12 a 17 años; señalan un acuerdo del 88,3% y un coeficiente kappa ponderado de 0,554, (moderada de 0,41-0,60). La autoevaluación en las hembras demostró una concordancia buena ($kappa=0,653$), y en varones

una concordancia moderada ($kappa=0,464$). Al igual que en nuestra investigación, la autoevaluación no fue lo suficientemente precisa para reemplazar el examen médico, sobre todo en los varones.

Al comparar la evaluación de la escala de Tanner de mamas y vello púbico en la población femenina de nuestro estudio por grupos de edad, las de menor edad coinciden en mayor proporción con la valoración realizada por el clínico. Lo contrario ocurre en el grupo de adolescentes masculinos donde no es confiable la autopercepción como método de evaluación del estadio de maduración sexual. En relación a esto, Marchant y col¹¹ sugieren que a mayor edad se tiende a subestimar el desarrollo puberal, lo que podría deberse a que en niños mayores el desarrollo puberal efectivamente es más avanzado, por lo que si hay error, la tendencia natural es hacia la subestimación de éste. Se podría especular en forma adicional que los niños mayores podrían subestimar su desarrollo puberal por un factor de pudor o vergüenza, dichos hallazgos coinciden con los visualizados en este estudio donde en todas las escalas de Tanner V de mama, vello púbico y genitales masculinos, los sujetos subestimaban su estadio de maduración sexual.

La evaluación del desarrollo puberal es parte del abordaje integral del adolescente, por lo que es importante que el personal de salud del nivel de atención primaria y secundaria, utilice las herramientas adecuadas; recientemente, López Blanco y un grupo de profesionales especializados²¹ diseñaron una guía de manejo clínico donde se proporciona información sobre el despistaje y diagnóstico del estado nutricional, el crecimiento y la maduración física de niños y adolescentes.

Los resultados de este estudio permiten concluir que existe muy baja concordancia entre la valoración clínica y la autopercepción por estadio de Tanner, que empeora en la medida que aumenta en edad. La autoevaluación de la maduración sexual mediante la escala de Tanner es una herramienta poco confiable para su uso en la población escolar y adolescente de ambos sexos y no debería utilizarse

para tomar decisiones clínicas. Es recomendable crear estrategias que puedan minimizar errores en el método de autoevaluación, como mayor cuidado y detenimiento en la explicación de la escala, ilustraciones de muy alta calidad y disponer de mayor tiempo para realizar la autoevaluación.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gaete V. Desarrollo psicosocial del adolescente. *Rev Chil Pediatr* 2015;86:436-443.
- Güemes-Hidalgo M, Ceñal González-Fierro MJ, Hidalgo Vicario MI. Pubertad y adolescencia. *Adolescere* 2017;V:7-22.
- Pozo J. Pubertad normal. *Pediatr Integral* 2020; XXIV: 231.e1-231.e10. Accedido en noviembre 2021. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-06/pubertad-normal/>
- Soriano L. Pubertad normal y variantes de la normalidad. *Pediatr Integral* 2015;XIX: 380-388. Accedido en septiembre 2021. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-07/pubertad-normal-y-variantes-de-la-normalidad/>.
- Gómez-Campos R, de Arruda M, Hobold E, Abella CP, Camargo C, Martínez Salazar C, Cossio-Bolaños MA. Valoración de la maduración biológica: usos y aplicaciones en el ámbito escolar. *Rev Andal Med Deporte* 2013;6:151-160.
- Marshall WA, Tanner JM: Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
- Marshall WA, Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13-23.
- López M, Landaeta M. La antropometría en el estudio del crecimiento y desarrollo físico. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2003;9:128-136.
- Izaguire de Espinoza I, López de Blanco M. Evaluación del crecimiento y de la maduración física. En: Machado L, Espinoza I, Santiago R (eds.). *Nutrición Pediátrica*. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Editorial Médica Panamericana. Caracas 2009;pp.2-40.
- Lejarraga H, Berner E, Pino M, Medina V, Cameron N. Método no invasivo para la evaluación del desarrollo sexual en la adolescencia. *Arch Argent Pediatr* 2009;107:423-429.
- Marchant C, Bancalarid R, Díaz C, Zamorano J, Cerda V, Fernández M, Garbin F, Muñoz P, Cavada G, García H. La autoevaluación es un método poco confiable para establecer el desarrollo puberal en escolares. *Rev Chil Pediatr* 2012;83:345-351.
- Desmangles JC, Lappe JM, Lipaczewski G, Haynatzki G. Accuracy of pubertal Tanner staging self-reporting. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:213-221.
- Mederic M, Paoli M, Zerpa Y, Briceño Y, Gómez-Pérez R, Martínez JL, Camacho N, Cichetti R, Molina Z, Mora Y, et al. Reference values of waist circumference and waist/hip ratio in children and adolescents of Mérida, Venezuela: comparison with international references. *Endocrinol Nutr* 2013;60:235-242.
- Hergenroeder AC, Hill RB, Wong WW, Sangi-Haghpeykar H, Taylor W. Validity of self-assessment of pubertal maturation in African American and European American adolescents. *J Adolesc Health* 1999;24: 201-205. doi: 10.1016/s1054-139x(98)00110-4.
- Ernst A, Lauridsen LLB, Brix N, Kjersgaard C, Olsen J, Parner ET, Niels C, Olsen LH, Ramlau-Hansen CH. Self-assessment of pubertal development in a puberty cohort. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;31:763-772.
- Taylor S, Whincup P, Hindmarsh P, Lampe F, Odoki K, Cook DG. Performance of a new pubertal self-assessment questionnaire: a preliminary study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:88-94. doi: 10.1046/j.1365-3016.2001.00317.x.
- Azevedo J, Brasil L, Macedo T Pedrosa L, Arrais R. Comparison between objective assessment and self-assessment of sexual maturation in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2009;85:135-142. doi: 10.2223/JPED.1875.
- Peng X, Peng Y, Li Y, Nie X, Gong Ch, Wu D, Ni X. Validity of web-based self-assessment of pubertal development against pediatrician assessments. *Pediatr Investig* 2018;2:141-148. doi: 10.1002/ped4.12050.
- Chavarro J, Watkins D, Afeiche M, Zhang Z, Sánchez B, Cantonwine D, Mercado-García A, Blank-Goldenberg C, Meeker JD, Téllez-Rojo MM. et al. Validity of self-assessed sexual maturation against physician assessments and hormone levels. *J Pediatr* 2017;186:172-178 e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.03.050.
- Rueda-Quijano S, Amador-Ariza M, Arboleda A, Otero J, Cohen D, Camacho P, López Jaramillo P. Concordancia de la evaluación del desarrollo puberal mediante la escala de Tanner entre adolescentes y un médico entrenado. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2019;36:408-413. DOI:10.17843/rpmpesp.2019.363.4099.
- López-Blanco M, Macías-Tomei C, Mariño-Elizondo M, Rojas-Loyola G. Guía de Manejo Clínico: Evaluación del crecimiento, la maduración y el estado nutricional en atención primaria y secundaria. *Arch Ven Puer Ped* 2018;81:56-64.

DEFICIENCIA DE LA ENZIMA 17ALFA-HIDROXILASA CON HIPERALDOSTERONISMO.

Angela Valencia-West¹, Peter Gericke-Brumm², Eduardo Reyna-Villasmi³.

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(2): 107-112

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de deficiencia de 17alfa-hidroxisilasa con hiperaldosteronismo.

Caso Clínico: Se trata de paciente femenina de 16 años de edad quien presentó amenorrea primaria acompañada de ausencia de caracteres sexuales secundarios. Al examen físico se encontraron cifras tensionales elevadas y ausencia de vello púbico y axilar. Las pruebas de laboratorio mostraron valores de potasio sérico bajo con sodio normal. Las pruebas hormonales demostraron aumento de las concentraciones de hormona adenocorticotropa, 11-deoxicorticosterona y gonadotropinas, con disminución de cortisol, sulfato de dehidroepiandrosterona, 17alfa-hidroxiprogesterona y esteroides sexuales. También se encontraron valores de aldosterona elevados con baja actividad de la renina plasmática. Los estudios por imágenes demostraron útero rudimentario, ovarios pequeños y glándulas suprarrenales normales. El análisis genético encontró cariotipo normal (46 XX) con mutación patológica en el exón 6 del CYP17A1 confirmando el diagnóstico de deficiencia de 17alfa-hidroxisilasa. Las manifestaciones clínicas desaparecieron luego del tratamiento con glucocorticoides y hormonas sexuales.

Conclusión: La deficiencia de 17alfa-hidroxisilasa es una forma rara de hiperplasia suprarrenal congénita con un patrón de herencia autosómico recesivo, en la que los defectos en la biosíntesis del cortisol y los esteroides sexuales dan lugar a un exceso de mineralocorticoides. Los casos que presentan hiperaldosteronismo son muy raros y están probablemente asociados con la severidad de la deficiencia enzimática. Esta condición debe sospecharse en sujetos jóvenes con hipertensión primaria, hipokalemia y ausencia de los caracteres sexuales secundarios. La identificación de la mutación puede ayudar a una mejor comprensión de la enfermedad.

Palabras clave: Deficiencia de 17alfa-hidroxisilasa; hiperaldosteronismo; hiperplasia suprarrenal congénita; hipertensión; hipokalemia.

17ALPHA-HYDROXYLASE DEFICIENCY WITH HYPERALDOSTERONISM.

ABSTRACT

Objective: To present a case of 17alpha-hydroxylase deficiency with hyperaldosteronism.

Case Report: A 16-year-old female patient presented with primary amenorrhea accompanied by absence of secondary sexual characteristics. Physical examination revealed elevated blood pressure and absence of pubic and axillary hair. Laboratory tests showed low serum potassium values with normal sodium. Hormonal tests showed increased concentrations of adrenocorticotrophic hormone, 11-deoxycorticosterone and gonadotropins with decreased cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, 17alpha-hydroxyprogesterone and sex steroids concentrations.

Artículo recibido en: junio 2021. Aceptado para publicación en: febrero 2022.

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

Aldosterone values were also elevated with low plasma renin activity. Imaging studies demonstrated rudimentary uterus, small ovaries and normal adrenal glands. Genetic analysis found normal karyotype (46 XX) with pathogenic mutation in exon 6 of CYP17A1 confirming the diagnosis of 17alpha-hydroxylase deficiency. Clinical manifestations disappeared after treatment with glucocorticoids and sex hormones.

Conclusions: 17alpha-hydroxylase deficiency is a rare form of congenital adrenal hyperplasia with an autosomal recessive inheritance pattern, in which defects in cortisol and sex steroid biosynthesis result in mineralocorticoid excess. Cases presenting with hyperaldosteronism are very rare and are probably associated with severity of the enzyme deficiency. This condition should be suspected in young subjects with primary hypertension, hypokalemia and absence of secondary sexual characteristics. Identification of the mutation may help to better understand the disease.

Key words: 17alpha-Hydroxylase deficiency; hyperaldosteronism; congenital adrenal hyperplasia; hypertension; hypokalemia.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un trastorno causado por diferentes defectos genéticos que afectan a las enzimas involucradas en la esteroidogénesis y biosíntesis del cortisol. La deficiencia de 17alfa-hidroxilasa (17AH) es un trastorno autosómico recesivo que representa alrededor del 1% de todos los casos de HSC con una frecuencia estimada de aproximadamente 1 caso por cada 50.000 individuos¹.

La deficiencia de 17AH es causada por alteraciones en el gen que codifica el citocromo P450c17^{1,2}. Las alteraciones endocrinas características de esta condición son disminución marcada de la producción de cortisol e hipersecreción compensatoria de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), lo que estimula la producción de corticosterona y 11-deoxicorticosterona (11-DOC) en la glándula suprarrenal. Las altas concentraciones de esta última sustancia, que es un mineralocorticoide potente, producen hipertensión, hipokalemia, supresión del eje renina-angiotensina con concentraciones plasmáticas bajas de aldosterona^{2,3}. No obstante, existen informes de concentraciones de aldosterona normales o elevadas⁴. Esta deficiencia también afecta la síntesis de hormonas sexuales en la glándula suprarrenal, lo que provoca virilización defectuosa y alteración del desarrollo sexual 46 XY en varones e infantilismo sexual en las mujeres². Se presenta un caso de deficiencia de 17alfa-hidroxilasa con hiperaldosteronismo.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 16 años de edad quien fue referida a la consulta externa de Endocrinología por presentar amenorrea primaria acompañada de ausencia de caracteres sexuales secundarios. Refería antecedentes de hipertensión de aproximadamente 18 meses de evolución tratada de forma irregular con varios fármacos. Los padres referían antecedentes reproductivos y puberales normales. Negaba antecedentes familiares de enfermedades endocrinas, hipertensión u otras enfermedades crónicas.

Al examen físico, la paciente tenía talla de 1,56 metros y peso de 51 kilogramos (índice de masa corporal 20,9 Kg/m²) y presión arterial de 160 / 95 mm de Hg. En la exploración física fue evidente falta de desarrollo mamario (estadio I de Tanner). Los genitales externos tenían apariencia normal, sin clitoromegalia pero con ausencia de vello púbico y axilar. No se encontraron alteraciones de otros órganos o sistemas durante la evaluación.

Las pruebas de laboratorio mostraron valores séricos de glicemia, pruebas hepáticas, examen de orina y funcionalismo renal normales con valor de potasio bajo (3,0 mEq/L; valor normal [VN] 3,5 - 5,2 mEq/L) y sodio normal (138 mEq/L; VN: 135 - 145 mEq/L). Los resultados de las pruebas hormonales fueron: ACTH a las 8 a.m. de 106 pg/mL (VN: 10 - 46 pg/mL), cortisol a las 8 a.m., 1,75 µg/mL (VN: 6,2 - 19,4 µg/mL), sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) 6,3 µg/mL

(VN: 25 - 250 µg/mL), 11-DOC, 250 ng/mL (VN: 4 - 12 ng/mL), 17alfa-hidroxiprogesterona, 4,63 ng/dL (VN: 31 - 217 ng/dL), testosterona total, 5,3 ng/dL (VN: 10 - 70 ng/dL), hormona luteinizante (LH), 34 mUI/mL (VN: fase folicular 2 - 11 mUI/mL), hormona foliculoestimulante (FSH), 89 mUI/mL (VN: fase folicular 4 - 9 mUI/mL) y estradiol, 20 pg/mL (VN: fase folicular 27 - 122 pg/mL). La prueba de estimulación de ACTH no mostró modificaciones tras la administración endovenosa de Synacthen 0,25 mg comparado con la concentración basal. En vista de los hallazgos se decidió realizar mediciones de aldosterona que mostraron valores elevados (385,4 pg/mL; VN 20 - 220 pg/ml) acompañado de disminución de la actividad de la renina plasmática en posición vertical (menor de 0,2 ng/mL/h; VN: 0,2 - 6 mg/mL/h).

La ecografía abdomino-pélvica mostró útero hipoplásico, rudimentario, con endometrio fino y ovarios bilaterales, multiquísticos y pequeños. Las imágenes de tomografía computarizada abdomino-pélvica confirmaron los hallazgos pélvicos y mostraron glándulas suprarrenales sin signos de hiperplasias ni tumoraciones. El electrocardiograma mostró ritmo sinusal y cambios asociados a la hipokalemia, incluyendo intervalo QT prolongado.

Al reexaminar los antecedentes, sintomatología (hipertensión hipocalémica y ausencia de caracteres sexuales secundarios), resultados de laboratorio (concentraciones bajas de cortisol y elevadas de ACTH y FSH) y los resultados de los estudios por imágenes, fue evidente la posibilidad diagnóstica de deficiencia de 17AH. El análisis genético encontró cariotipo normal (46,XX) con mutación heterocigota en el exón 6 del gen CYP17A1 (c.985-987TAC>AA y c.1118A>T). Estos resultados confirmaron el diagnóstico.

La paciente fue tratada inicialmente con hidrocortisona oral (25 miligramos divididos en 3 dosis diarias) y suplementación con cloruro de potasio (1200 mg/día), con mejoría de los valores de presión arterial (110/80 mm de Hg) y concentraciones séricas de potasio (4,1 mEq/L). También fueron indicados ciclos con estrógenos

conjugados (0,625 mg/día) para inducir la aparición de los caracteres sexuales secundarios. El suplemento de potasio fue suspendido luego del primer mes de tratamiento con corticosteroides.

En la siguiente consulta (3 meses) se encontró desarrollo mamario incipiente, concentraciones séricas de potasio normales, con aumento de la presión arterial (180/100 mm de Hg), por lo cual la dosis de hidrocortisona fue aumentada a 30 mg/día junto con amlodipino 10 mg/día. Luego de 3 meses de este tratamiento los valores de presión arterial y las concentraciones séricas de potasio permanecieron dentro de límites normales. Los valores de aldosterona (194 pg/mL) y la actividad de renina plasmática (0,76 ng/mL/h) también estaban dentro de límites normales. La exploración física mostró desarrollo mamario con escasa producción de vello púbico y axilar.

DISCUSIÓN

La deficiencia de 17AH es la forma menos común de HSC, está caracterizada por hipertensión, hipokalemia y amenorrea primaria en mujeres, cuyo primer caso fue descrito en 1966⁵. Esta condición puede permanecer asintomática y no ser diagnosticada hasta la edad adulta temprana. Hasta la fecha se han descrito alrededor de 150 casos en la literatura⁴.

La mayoría de las mutaciones conocidas en estos casos parecen ser mutaciones de novo del citocromo P450 17A1, localizada en el cromosoma 10q24.3. Hasta la fecha, se han descrito más de 50 mutaciones que afectan las actividades de la hidroxilasa y/o liasa en ciertos grupos étnicos de forma predominante^{6,7}. Las funciones tanto de la 17AH como la 17,20-liasa, son esenciales para la biosíntesis de cortisol, andrógenos y estrógenos⁶.

La deficiencia de la enzima 17AH bloquea la síntesis de cortisol y hormonas sexuales en la glándula suprarrenal. En estos casos, los precursores de esteroides previos al bloqueo enzimático son derivados a la vía de la progesterona, para luego llevar a una sobreproducción en 11-DOC y corticosterona por una vía enzimática diferente a

la 17AH^{6,7}. Además, este bloqueo aumenta la síntesis de la vía de los mineralocorticoides, llevando a alteraciones de las concentraciones de 17-hidroxipregnenolona, 17-hidroxiprogesterona, 11-deoxicortisol, cortisol, DHEA-S, androstenediona, testosterona y a sobreproducción de 17-deoxisteroides por la corteza suprarrenal, incluyendo 18-hidroxicorticosterona (figura 1). Las concentraciones de la FSH y LH, como fue demostrado en la paciente de este caso, generalmente están elevadas por la falta de retroalimentación negativa de los esteroides sexuales².

El eje renina-angiotensina-aldosterona es independiente del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y tiene regulaciones e interacciones

complicadas^{6,7}. Los mineralocorticoides resultantes del bloqueo actúan sobre los túbulos renales produciendo la excreción de potasio y reabsorción de sodio - agua, lo que conduce a aumento del volumen plasmático, hipertensión e hipokalemia. En la mayoría de los casos, la aldosterona está suprimida por las altas concentraciones de mineralocorticoides que inducen aumento de la actividad de la corticosterona metil oxidasa^{2,6}.

El presente caso es una variante de la deficiencia de 17AH clásica con hiperaldosteronismo y disminución de la actividad de la renina. Existen informes de alrededor de 20 casos con valores normales y otros 20 casos con concentraciones elevadas de aldosterona⁸. Algunos investigadores han propuesto que mientras mayor es la deficiencia

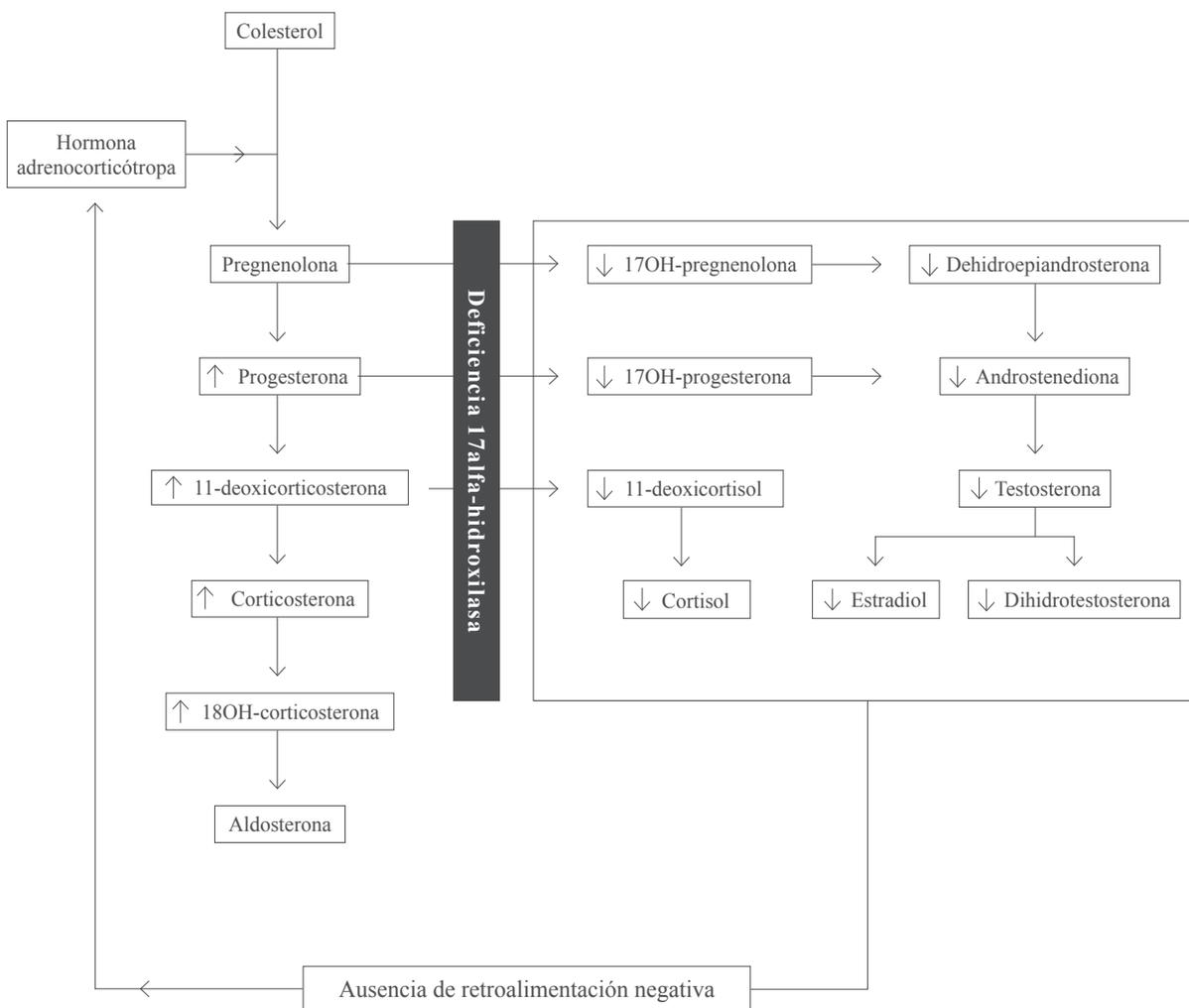


Fig. 1. Alteración de las vías de la esteroidogénesis en la deficiencia de 17alfa-hidroxilasa.

enzimática, mayores son las concentraciones de aldosterona⁹, sin embargo, esta hipótesis no ha sido validada⁸. Por otra parte, el mecanismo que produce los bajos valores de actividad de renina aún debe ser identificado.

El diagnóstico de la deficiencia de 17AH está basado en las manifestaciones clínicas, hallazgos bioquímicos y moleculares. Como en este caso, la condición debe sospecharse en sujetos jóvenes con hipertensión primaria, hipokalemia y ausencia de los caracteres sexuales secundarios. En la mayoría de los casos el cariotipo es normal, pero el retraso puberal es más común en las mujeres. Las pruebas de laboratorio suelen mostrar concentraciones séricas elevadas de ACTH y FSH junto a concentraciones bajas de testosterona y estradiol. La progesterona es uno de los sustratos que puede acumularse en la deficiencia de 17AH, por lo que el aumento de las concentraciones séricas puede ser un marcador diagnóstico útil para esta condición¹⁰. Dado que las características clínicas y bioquímicas son diversas, dependiendo del tipo de mutación, el análisis genético es fundamental para confirmar el diagnóstico, como se demostró en esta paciente¹¹.

La supresión de la producción de hormonas sexuales en la deficiencia de 17AH produce hipogonadismo hipergonadotrópico con diferentes características fenotípicas^{2,12}. El análisis de la actividad enzimática ha demostrado que es necesario más del 25% de la actividad normal para el desarrollo sexual fetal normal de los genitales externos^{2,5}. Los sujetos XX generalmente tienen órganos reproductores femeninos rudimentarios, pero no desarrollan características sexuales secundarias, como vello púbico o del tejido mamario, ni experimentan menarquia. Los individuos XY no tienen útero ni trompas de Falopio porque los testículos producen el factor inhibidor que provoca la regresión del conducto de Müller. Aquellos casos con insuficiencia parcial pueden presentar genitales externos ambiguos o poco virilizados, característicos de la alteración del desarrollo sexual 46,XY^{3,13}.

El tratamiento de la deficiencia de 17AH incluye la administración de terapia de reemplazo

con glucocorticoides y hormonas sexuales. El propósito del tratamiento con glucocorticoides es normalizar las concentraciones séricas de 11-DOC y ACTH, suprimiendo el exceso de mineralocorticoides. Pueden utilizarse dexametasona (0,25 - 0,5 mg), prednisona (2 - 4 mg/m²) o hidrocortisona (10 - 15 mg/m²)^{1,5}. En el presente caso se seleccionó la hidrocortisona por su menor efecto mineralocorticoide. La determinación de las concentraciones de ACTH no es útil para evaluar el éxito del tratamiento, ya que la normalización de sus valores puede requerir dosis supra-fisiológicas de glucocorticoides⁶.

En la mayoría de los casos, el tratamiento con glucocorticoides puede controlar el aumento de la presión arterial, pero en ocasiones la hipertensión puede persistir¹⁴. En estos casos puede ser necesario utilizar antagonistas de los mineralocorticoides, como espironolactona. En vista de que el tratamiento de la paciente con glucocorticoides no logró normalizar las cifras de presión arterial, se tomó la decisión de indicarle amlodipino. El tratamiento logró controlar la hipertensión. El uso de bloqueadores de los canales de calcio ha demostrado ser eficaz si la hipertensión persiste a pesar de la resolución de las alteraciones endocrinas de los mineralocorticoides^{2,15}.

La sustitución de hormonas sexuales es fundamental. Como en el presente caso, los estrógenos pueden administrarse en las pacientes con cariotipo 46,XX¹¹. En estos casos el reemplazo consiste en administración secuencial de estrógenos seguidos de progestinas o anticonceptivos orales. El propósito es lograr el desarrollo mamario - uterino y el desarrollo de las características sexuales secundarias. Este tratamiento induciría la hemorragia por deprivación cíclica, previniendo la hiperplasia endometrial. También pueden añadirse testosterona a dosis bajas para contribuir al desarrollo de las características sexuales secundarias^{1,9}. Las pacientes con deficiencia de 17AH no pueden producir ovocitos maduros debido al fracaso del desarrollo folicular secundario al defecto irreversible de la esteroidogénesis⁴. La gonadectomía profiláctica está indicada en sujetos XY debido al riesgo de cambios malignos. Las gónadas, en estos casos, pueden encontrarse intra-

abdominales, en el canal inguinal o en los pliegues labio-escrotales².

CONCLUSIÓN

La deficiencia de 17AH es una forma rara de HSC y los casos que presentan hiperaldosteronismo son aún menos frecuentes. La mayoría de los pacientes presentan los síntomas en el momento de la pubertad, por lo que es difícil el diagnóstico temprano. Es necesario considerar esta condición en pacientes jóvenes con hipertensión, hipokalemia y ausencia de desarrollo sexual secundario. El tratamiento con glucocorticoides y hormonas sexuales debe iniciarse lo más pronto posible para evitar complicaciones.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;165:71-78.
2. Wong SL, Shu SG, Tsai CR. Seventeen alpha-hydroxylase deficiency. *J Formos Med Assoc* 2006;105:177-181.
3. Ramos N, Lombès M. Résistances aux hormones stéroïdes: physiologie et pathologie: Pathophysiology of Steroid Resistance Syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016;77 Suppl 1:S1-S10.
4. Britten FL, Ulett KB, Duncan EL, Perry-Keene DA. Primary amenorrhoea with hypertension: undiagnosed 17- α -hydroxylase deficiency. *Med J Aust* 2013;199:556-558.
5. Wang M, Wang H, Zhao H, Li L, Liu M, Liu F, Meng F, Fan C. Prevalence of CYP17A1 gene mutations in 17 α -hydroxylase deficiency in the Chinese Han population. *Clin Hypertens* 2019;25:23.
6. Won GS, Chiu CY, Tso YC, Jenq SF, Cheng PS, Jap TS. A compound heterozygous mutation in the CYP17 (17 α -hydroxylase/17,20-lyase) gene in a Chinese subject with congenital adrenal hyperplasia. *Metabolism* 2007;56:504-507.
7. Kardelen AD, Toksoy G, Baş F, Yavaş Abalı Z, Gençay G, Poyrazoğlu Ş, Bundak R, Altunoğlu U, Avcı Ş, Najafli A, et al. A rare cause of congenital adrenal hyperplasia: clinical and genetic findings and follow-up characteristics of six patients with 17-hydroxylase deficiency including two novel mutations. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018;10:206-215.
8. Zhu Z, Ni S, Gu W. Clinical characteristics and mutation analysis of two Chinese children with 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:19132-19137.
9. Lee SJ, Song JE, Hwang S, Lee JY, Park HS, Han S, Rhee Y. Untreated congenital adrenal hyperplasia with 17- α hydroxylase/17,20-lyase deficiency presenting as massive adrenocortical tumor. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30:408-413.
10. Zhou Y, Xue X, Shi P, Lu Q, Lv S. Multidisciplinary team management of 46,XY 17 α -hydroxylase deficiency: a case report and literature review. *J Int Med Res* 2021;49:300060521993965.
11. Li H, Qiao J, Guo H. 17-alpha-hydroxylase deficiency: a case report with clinical and molecular analysis. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:521-523.
12. Kim YM, Kang M, Choi JH, Lee BH, Kim GH, Ohn JH, Kim SY, Park MS, Yoo HW. A review of the literature on common CYP17A1 mutations in adults with 17-hydroxylase/17,20-lyase deficiency, a case series of such mutations among Koreans and functional characteristics of a novel mutation. *Metabolism* 2014;63:42-49.
13. Unal E, Yıldırım R, Taş FF, Tekin S, Ceylaner S, Haspolat YK. A rare cause of delayed puberty in two cases with 46,XX and 46,XY karyotype: 17 alpha-hydroxylase deficiency due to a novel variant in CYP17A1 gene. *Gynecol Endocrinol* 2020;36:739-742.
14. Sun X, Li M, Wang Y, Bi Y. Two novel heterozygous mutations in the CYP17A1 gene in a Chinese patient with 17 α -hydroxylase 17,20-lyase deficiency. *Discov Med* 2018;26:243-249.
15. de Silva T, Cosentino G, Ganji S, Riera-Gonzalez A, Hsia DS. Endocrine causes of hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22:97.

COEXISTENCIA DE CRANEOFARINGIOMA Y MENINGIOMA.

Jaime Krivoy¹, Irene Stulin^{2,3}, Leidy Contreras³, Ana Cristina Haiek³.

¹Unidad de Neurocirugía, Centro Médico de Caracas. ²Unidad de Endocrinología, Centro Médico de Caracas. ³Servicio de Endocrinología, Hospital Vargas de Caracas. Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(2): 113-119

RESUMEN

Objetivo: Describir la coexistencia de dos tipos de tumores diferentes, craneofaringioma y meningioma, sus implicaciones clínicas y tratamiento.

Caso Clínico: Masculino de 68 años de edad quien presenta desde hace 3 meses pérdida de la memoria reciente, lenguaje incoherente, alucinaciones visuales y auditivas, astenia, adinamia y somnolencia. Valores de laboratorio: glicemia 67 mg/dL, sodio: 134 mmol/L y cortisol 8 am 8,2 µg/dL. En la resonancia magnética nuclear (RMN) se evidencia lesión ocupante de espacio de componente mixto, supraselar con extensión intraventricular, compatible con craneofaringioma, y un meningioma de la región sellar con preservación de la glándula hipofisaria. El tratamiento quirúrgico se basó en la colocación de catéter guiado por esterotaxia conectado a reservorio de Ommaya para drenar el componente quístico de la lesión. El meningioma fue manejado de forma conservadora. Se evidenció una franca mejoría de la conducta y de la memoria reciente.

Conclusión: El craneofaringioma combinado con meningioma es un tumor de colisión extremadamente raro, encontrando en la literatura solo 8 casos; se presenta a paciente masculino de 68 años con diagnóstico de craneofaringioma, de componente suprasellar complicado con insuficiencia adrenal, evidenciándose de forma incidental meningioma en el estudio de RMN cerebral. El tratamiento, previo a reemplazo hormonal con glucocorticoides, consistió en el drenaje del componente líquido de la lesión mediante la colocación de catéter con reservorio de Ommaya, sin complicaciones y con buena evolución en el postoperatorio.

Palabras clave: Craneofaringioma del adulto; meningioma; insuficiencia adrenal; pérdida de memoria; tumor de colisión; tumores coexistentes.

COEXISTENCE OF CRANIOPHARYNGIOMA AND MENINGIOMA.

ABSTRACT

Objective: To describe the coexistence of two different types of tumors in the same patient, craniopharyngioma and meningioma, its clinical management and treatment.

Clinical Case: A 68 year-old male who has presented recent memory loss for 3 months, incoherent language, visual and auditory hallucinations, asthenia, adynamia and drowsiness. Laboratory values: blood glucose 67 mg/dL, sodium: 134 mmol/L and cortisol 8 am 8.2 µg/dL (5-23 µg/dL). The magnetic resonance imaging (MRI)

Artículo recibido en: diciembre 2021. Aceptado para publicación en: abril 2022.

Dirigir correspondencia a: Ana Cristina Haiek. Email: haiekana@gmail.com

shows a space-occupying lesion of mixed component, suprasellar with intraventricular extension, compatible with craniopharyngioma, and a meningioma of the sellar region with preservation of the pituitary gland. Surgical treatment was based on the placement of a stereotaxis-guided catheter connected to the Ommaya reservoir to drain the cystic component of the lesion. The meningioma was managed conservatively. A clear improvement in behavior and recent memory was evidenced.

Conclusion: Craniopharyngioma combined with meningioma is an extremely rare collision tumor, with only 8 case reports found in the literature; a 68-year-old male patient is presented with a diagnosis of craniopharyngioma, with a suprasellar component complicated by adrenal insufficiency, incidentally showing meningioma in the brain MRI study. The treatment, prior to hormone replacement with glucocorticoids, consisted of draining the liquid component of the lesion by placing an Ommaya reservoir catheter, without complications and with good postoperative evolution.

Keywords: Adult craniopharyngioma; meningioma; adrenal insufficiency; memory loss; limbic system; collision tumor; coexistent tumors.

INTRODUCCIÓN

La región sellar y parasellar es anatómicamente compleja y puede ser el sitio de varios tumores diferentes a los adenomas hipofisarios en el 10-15% de los casos¹, siendo el craneofaringioma y el meningioma los tumores benignos más comunes. El craneofaringioma es una malformación embrionaria poco frecuente, de bajo grado histológico, de crecimiento lento, que se origina de restos celulares de la bolsa de Rathke a lo largo de una línea que va desde la nasofaringe hasta el diencéfalo²⁻⁷. Los meningiomas surgen de la aracnoides, suelen ser neoplasias benignas de crecimiento lento, representan el tumor intracraneal benigno más frecuente^{1,8,9}. La presencia de al menos dos tipos de tumores en una posición craneal se define como tumor coexistente, lo cual es poco común en neurocirugía¹⁰. A continuación, se presenta un caso con diagnóstico de craneofaringioma y meningioma coexistente.

CASO CLÍNICO

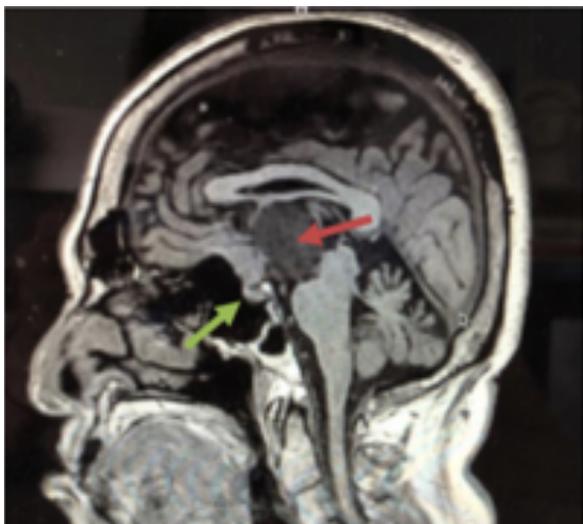
Paciente masculino de 68 años de edad quien acude por presentar pérdida de la memoria reciente, lenguaje incoherente, alucinaciones visuales y auditivas, astenia, adinamia y somnolencia de aproximadamente 3 meses de evolución. Antecedente de hipertensión arterial e hiperinsulinismo, en tratamiento con losartan 50 mg y metformina 500 mg vía oral, orden diaria. En el interrogatorio dirigido refiere estreñimiento crónico y episodio de cefalea

intensa desde hace 3 meses, que no cede con analgésicos. Al examen físico el paciente luce en buenas condiciones generales con signos vitales dentro de la normalidad, normopeso dado por un índice de masa corporal de 22 kg/m². Tiroides apenas palpable. Neurológicamente, consciente, desorientado en tiempo y espacio, obedece órdenes sencillas, pérdida de la memoria reciente y trastornos de conducta con crisis de agresividad. El resto de la exploración física no mostró hallazgos patológicos.

Exámenes de laboratorio: glicemia en 67 mg/dL (70-100 mg/dL), nitrógeno ureico: 8,9 mg/dL (7-25 mg/dL), creatinina: 1,05 mg/dL (0,7-1,2 mg/dL), sodio: 134 mmol/L (135-145 mmol/L), potasio: 3,8 mmol/L (3,5-5,1 mmol/L), cloro 101 mmol/L (98-106 mmol/L), T4L 0,9 ng/dL (0,8-2,2 ng/dL) y cortisol 8 am de 8,2 µg/dL (5-23 µg dL).

En el estudio de RMN cerebral se evidencia una lesión ocupante de espacio (LOE) mixta, sólida y quística, supraselar con extensión intraventricular, sin hidrocefalia, compatible con un craneofaringioma y un meningioma (ver figura 1 A y B). En el estudio se puede evidenciar como la lesión desplaza el techo del tercer ventrículo o el piso del ventrículo lateral, el cual forma parte del sistema límbico donde se encuentra parte de los circuitos de la memoria reciente, por lo que su compresión explica la pérdida de memoria reciente con la cual se presenta el paciente.

A.



B.



Fig. 1. RMN en T1, corte sagital. A. Pre-contraste: se aprecia lesión hipodensa heterogénea supraselar con extensión intraventricular (flecha roja). Se observa la glándula hipófisis indemne en sus dos porciones (flecha verde); la porción hiperintensa corresponde a la neurohipófisis B. Post contraste: Lesión heterogénea quística (flecha roja) sugestiva de craneofaringioma y lesión hiperdensa que capta contraste evidenciándose cola dural tanto en el plano esfenoidal como en el clivus en relación a meningioma (flechas verdes).

Se plantean los siguientes diagnósticos: 1. LOE mixto supraselar con extensión intraventricular compatible con craneofaringioma 2. Meningioma de la región sellar. 3. Insuficiencia adrenal (IA) secundaria o terciaria, en vista de presentar valores de glucemia en 67 mg/dL, Na 134 mmol/L, niveles de cortisol < 10 µg/dL con clínica de astenia y adinamia. El paciente no pudo realizarse la prueba de estimulación con corticotropina para confirmar el diagnóstico de insuficiencia adrenal. El diagnóstico se realizó en base a la clínica del paciente y hallazgos imagenológicos, pudiéndose plantear IA secundaria o terciaria, ya que la lesión tiene un componente supraselar y la glándula hipófisis se encuentra indemne. Se indicó reemplazo con glucocorticoides en el preoperatorio.

El tratamiento quirúrgico se basó en la colocación de catéter guiado por esterotaxia conectado a reservorio de Ommaya para drenar el componente quístico de la lesión, por ser este el de mayor

volumen. El objetivo fue la descompresión de las estructuras neurológicas con un bajo riesgo quirúrgico. El meningioma no fue resecado, ya que su ubicación no explica la clínica del paciente. No hubo diabetes insípida central ni complicaciones en el posoperatorio. La biopsia en los extendidos citológicos de la lesión evidenció una sustancia de fondo espesa, homogénea de color rojizo, de carácter lipídico, presencia de elementos cristaloides y escasos hematíes. Hallazgos compatibles con craneofaringioma.

La evolución del paciente fue satisfactoria evidenciándose una franca mejoría de la conducta y de la memoria reciente en un plazo de 6 semanas. En la RMN control a los 3 meses de la cirugía se evidenció una franca reducción de la lesión quística, que se ha mantenido en el tiempo, demostrándose descompresión de las estructuras neurológicas. Se observa el meningioma del mismo tamaño al estudio preoperatorio (ver figura 2).



Fig. 2. RMN cerebral posterior al drenaje del componente quístico del craneofaringioma. T1, corte sagital: se aprecia lesión heterogénea, que muestra franca disminución de su volumen en comparación al preoperatorio. Restos del craneofaringioma y su cápsula (flechas rojas). Meningioma (flecha verde) e Hipófisis (flecha azul).

DISCUSIÓN

El craneofaringioma es una malformación embrionaria que se origina de restos celulares de la bolsa de Rathke a lo largo de una línea que va desde la nasofaringe hasta el diencefalo²⁻⁷. La mayoría de estos tumores epiteliales ocurren en la región sellar, para y suprasellar. Representan entre el 2% y el 5% de todos los tumores intracraneales primarios con una tasa de incidencia general de 0,5 a 2 casos por millón por año². Se ha demostrado una distribución por edades bimodal, con tasas de incidencia máximas en niños de 5 a 14 años y adultos de 50 a 74 años⁴. En los estudios basados en la población, no se han observado diferencias de género^{4,6}.

A pesar de ser tumores benignos, a menudo infiltran estructuras adyacentes como la hipófisis, el hipotálamo, nervios ópticos, vasos sanguíneos o el tercer ventrículo, lo que provoca una morbilidad y mortalidad significativas³. Los pacientes con

craneofaringioma de inicio en la edad adulta tienen una mortalidad mucho más alta en comparación con la población general³.

Los craneofaringiomas se dividen en dos subtipos histológicos: el tipo adamantinoso y el papilar²⁻⁴. El tipo adamantinoso puede desarrollarse en todas las edades, mientras que el tipo papilar ocurre exclusivamente en adultos, rara vez se presenta con calcificaciones, generalmente está bien circunscrito y en comparación con el tipo adamantinoso, la infiltración tumoral del tejido circundante es menos frecuente³. Pueden surgir en cualquier parte del canal craneofaríngeo, pero la mayoría de ellos ocurren en la región sellar/parasellar²⁻⁴. El 94-95% tiene un componente suprasellar, siendo entre el 20-41% puramente suprasellar y entre el 53-75% tanto suprasellar como intrasellar^{2,4}. Los puramente intrasellares representan la variedad menos común^{2,4}.

La proximidad y el efecto de masa de los craneofaringiomas sobre las estructuras vitales del cerebro como las vías visuales, el parénquima cerebral, el sistema ventricular, los vasos sanguíneos principales y el eje hipotálamo-hipofisario predisponen a los pacientes a múltiples manifestaciones clínicas, cuya gravedad va a depender de la ubicación, el tamaño y el potencial de crecimiento del tumor^{2,3}. Los síntomas son con frecuencia inespecíficos, desarrollándose gradualmente, lo que contribuye a un retraso en el diagnóstico de 1-2 años^{3,6}.

En adultos, los síntomas clínicos más comunes son el déficit del campo visual y los signos de hipopituitarismo³. En alrededor del 40-84% de los pacientes la extensión del tumor suprasellar comprime el quiasma óptico ocasionando defectos del campo visual^{3,6}, que suelen presentarse como hemianopsia bitemporal hasta en el 49% de los casos². La cefalea se ha reportado en el 56% de los casos, en mujeres irregularidades menstruales en el 57%, pérdida de energía entre el 32 al 48%, náuseas y vómitos en el 26%, letargo en el 26% y aumento de peso entre el 13 al 15% de los casos⁶. Síntomas menos frecuentes como cambios en la personalidad y deterioro cognitivo, como el descrito en el caso clínico, se han reportado

en el 8 al 17% de los casos respectivamente³, especialmente en adultos de mediana edad².

Entre el 40 al 87% de los pacientes con craneofaringioma de inicio en la edad adulta, presentan al momento del diagnóstico por lo menos un déficit hormonal⁴, causado por alteraciones de los ejes hipotalámico-hipofisario. Un resumen de los resultados de varios estudios, en los que se han adoptado diferentes pruebas y criterios diagnósticos, muestra que el déficit de hormona de crecimiento (HC) está presente en el 35-95% de los pacientes evaluados, el déficit de gonadotropinas (FSH / LH) en el 38-82%, deficiencia de ACTH entre el 21 a 62%, deficiencia de TSH en 21 a 42% y diabetes insípida en 6 a 38% de los casos².

La evaluación de la afectación hipotalámica en el craneofaringioma es importante para estimar el pronóstico y la calidad de vida a largo plazo⁶. La afectación tumoral inicial del piso del tercer ventrículo, los cuerpos mamilarios y/o el hipotálamo posterior en las imágenes se asocia con un peor pronóstico a largo plazo debido a la obesidad hipotalámica, independientemente de las estrategias de tratamiento elegidas⁶.

Para la evaluación del eje hipotálamo hipofisis adrenal se solicita cortisol sérico a las 8 am. Un valor < 3 µg/dL es indicativo de insuficiencia adrenal y un valor >15 µg/dL excluye el diagnóstico⁷. Si los valores de cortisol están entre 3 y 15 µg/dL, la Sociedad Americana de Endocrinología recomienda realizar el test de estimulación con corticotropina para confirmar el diagnóstico de insuficiencia adrenal⁷. Este test evalúa la reserva adrenal de cortisol basado en la premisa de que la deficiencia crónica de ACTH resulta en atrofia de la corteza suprarenal y ésta como consecuencia no responde a un solo pulso de corticotropina⁸. El test de estimulación estándar con corticotropina consiste en administrar 250 µg de corticotropina (Cortrosyn®) IM o IV y medir niveles de cortisol a los 30 y/o 60 min. Para excluir insuficiencia adrenal el cortisol debe estar a los 30 o 60 min \geq 18,1-20 µg/dl, dependiendo del ensayo realizado⁷. Actualmente, la Sociedad Americana de Endocrinología recomienda que el límite de

cortisol sérico a los 30-60 minutos sea > 14 a 15 µg/dL, para disminuir los falsos positivos⁹.

En el caso presentado no se pudo realizar el test de estimulación con corticotropina para confirmar el diagnóstico de insuficiencia adrenal secundaria, éste diagnóstico fue realizado en base a los valores bajos de glucemia y sodio, clínica de adinamia y astenia, y a la presencia de un LOE mixto suprasellar con extensión intraventricular compatible con craneofaringioma. Por ese motivo se decidió reemplazar con glucocorticoides previo a la cirugía, para evitar crisis de insuficiencia adrenal aguda durante el acto quirúrgico y en el postoperatorio.

Tanto la tomografía computarizada como la resonancia magnética demuestran que el craneofaringioma es típicamente un tumor quístico de la región intra y/o suprasellar²⁻⁵. La tomografía computarizada es la herramienta que permite detectar o excluir calcificaciones con mayor facilidad en el tejido del craneofaringioma²⁻⁵, que se encuentra en aproximadamente el 90% de estos tumores⁴. La intensidad de la señal del craneofaringioma en la resonancia magnética es muy variable porque depende de la concentración de proteínas en el líquido quístico^{2,4}. Las porciones sólidas del tumor y las membranas del quiste aparecen isointensas en la resonancia magnética ponderada en T1, a menudo con una estructura levemente heterogénea⁴. La combinación de componentes tumorales sólidos, quísticos y calcificaciones es un hallazgo radiológico característico para el diagnóstico⁴.

La estrategia terapéutica óptima del craneofaringioma es controversial^{3,6,10}. No existen pautas basadas en la evidencia, ni un consenso claro para el manejo de los craneofaringiomas primarios o recurrentes en adultos³. El tratamiento radical con resección completa del tumor y una cura potencial debe equilibrarse con un enfoque más conservador para evitar la morbilidad y mortalidad sustancial asociada al tratamiento³. Por lo tanto, el tratamiento óptimo siempre debe individualizarse teniendo en cuenta los síntomas del paciente, la edad, la localización del tumor y la

extensión². Las complicaciones endocrinas y metabólicas deben tratarse antes de la cirugía o de la radioterapia. Esto es especialmente importante en caso de insuficiencia adrenal, tiroidea o diabetes insípida³.

El tratamiento quirúrgico de estas lesiones sigue siendo uno de los más desafiantes para los neurocirujanos debido a sus relaciones topográficas complejas con estructuras neurales y vasculares cruciales como el quiasma óptico, el hipotálamo, el tercer ventrículo y los vasos del polígono de Willis⁶. Tradicionalmente, el objetivo de la cirugía había sido la resección total o casi total (>95%) del tumor, principalmente por craneotomía, sin embargo, los efectos secundarios derivados de esta estrategia, como la lesión hipotalámica, el deterioro cognitivo y el empeoramiento secundario de la calidad de vida, apoyan el empleo de una resección más limitada seguida de radioterapia¹⁰. No existe un paradigma de mejor tratamiento y el alcance de la resección quirúrgica o la terapia adyuvante debe considerarse de forma individual⁶.

El 90% de los craneofaringiomas tienen un componente quístico, que en ocasiones constituye el principal componente del tumor y requiere un tratamiento específico¹⁰. Las lesiones con componente quístico importante que no son susceptibles de exéresis completa pueden ser tratadas por punción por esterotaxia o mediante aspiración intermitente a través de reservorio tipo Ommaya¹⁰, tal como se realizó en este caso.

Los meningiomas surgen de las células aracnoideas, suelen ser neoplasias benignas de crecimiento lento^{1,11}. Aproximadamente el 15% de ellos se desarrollan a partir de la región parasellar, en el seno cavernoso, el tubérculo de la silla turca, el diafragma, el dorso de la silla, las apófisis clínoideas anterior y posterior y el clivus¹². Los meningiomas son más prevalentes en mujeres y su incidencia aumenta con la edad^{11,12}.

La presentación clínica de los meningiomas suele ser inespecífica, la localización y compresión de las estructuras vasculares y cerebrales adyacentes

puede producir déficits neurológicos focales¹¹. Los síntomas que se observan comúnmente son los siguientes: cefalea en el 33,3 a 36,7%, déficit focal de pares craneales entre el 28,8 y el 31,3%, convulsiones en el 16,9 a 24,6%, cambio cognitivo en el 14,4%, debilidad en el 11,1%, vértigo/mareo en el 9,8%, ataxia/cambio de marcha en el 6,3%, dolor/cambio sensorial en el 5,6%, proptosis en el 2,1%, síncope en el 1,0% y asintomático hasta en el 9,4% de los casos¹¹. Los meningiomas intracraneales diagnosticados de forma incidental ocurren hasta en 30% de los casos¹³.

El diagnóstico se basa principalmente en la evaluación neurológica y radiológica, aunque la función hipofisaria también puede verse afectada^{1,11,12}. Imagenológicamente, los meningiomas suelen aparecer como masas homogéneas, hiper o isodensas en comparación con la sustancia gris en la tomografía computarizada, presentando calcificación difusa en muchos casos. Son isointensos u ocasionalmente hipointensos en la resonancia magnética ponderada en T1, realizados de manera brillante y homogénea después del gadolinio y variables en la resonancia magnética ponderada en T2. La típica cola de la dura madre (un realce de contraste dural adyacente) se observa con frecuencia en las imágenes, aunque no se considera una característica patognomónica específica del meningioma¹².

El tratamiento depende de las manifestaciones clínicas, la edad del paciente y su tamaño¹. Los meningiomas asintomáticos pueden tratarse de forma conservadora mediante observación, reservándose la cirugía para lesiones sintomáticas o en crecimiento¹. En una revisión sistemática y meta-análisis que incluyó 20 estudios con 2130 pacientes, las estrategias de manejo inicial fueron: cirugía en 27,3%, radiocirugía estereotáctica en 22%, monitorización activa en el 50,7% con un seguimiento de 49,5 meses, reportando progresión clínica y radiológica en el 22% de los casos¹³. Aquellos meningiomas mayores de 3 cm o con edema peritumoral tienen mayor riesgo de progresión y deben ser monitorizados frecuentemente en los primeros 5 años del diagnóstico¹³.

La presencia de al menos dos tipos de tumores en una posición craneal se define como tumor coexistente¹⁴. El craneofaringioma combinado con meningioma es un tumor de colisión extremadamente raro, desde 1967 hasta el 2020 solo se habían reportado 8 casos similares¹⁴. Los 2 tumores pueden contribuir mutuamente a la patogenia del otro y puede estar asociada a los siguientes aspectos¹⁴: 1. Dos tumores se produjeron en la misma posición o en ubicaciones adyacentes; 2. Los tumores ocurrieron en la misma posición de los diferentes tejidos debido a la radiación, exposición química y trauma; 3. El tumor craneal fue inducido por diferentes tumores derivados de tejido en el parénquima cerebral periférico o tejidos meníngeos; 4. La estructura embrionaria residual finalmente se desarrolló en diferentes tumores derivados de tejidos.

CONCLUSIÓN

Al ser el craneofaringioma combinado con meningioma un tumor de colisión extremadamente raro, encontrando en la literatura sólo 8 reportes de casos, se presenta a paciente masculino de 68 años con diagnóstico de craneofaringioma, predominantemente quístico, de componente suprasellar complicado con insuficiencia adrenal secundaria, evidenciándose de forma incidental meningioma en el estudio de RMN cerebral. El tratamiento, previo a reemplazo hormonal con glucocorticoides, consistió en el drenaje del componente líquido de la lesión mediante la colocación de catéter con reservorio de Ommaya guiado por estereotaxia, sin complicaciones y con buena evolución en el postoperatorio. El diagnóstico del meningioma fue incidental, como se describe hasta en 30% de los casos, de curso asintomático, manejado de forma conservadora.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Syro L, Rotondo F, Moshkin O, Kovacs K. Nonpituitary sellar masses. En: Sholmo Melmed. *The Pituitary*. Fourth Edition. 2017pp. 631.

2. Karavitaki N, Cudlip S, Adams C, Wass J. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev* 2006;27:371-397. DOI: 10.1210/er.2006-0002
3. Zoicas F, Schofl C. Craniopharyngioma in adults. *Front Endocrinol* 2012;3:46. DOI: 10.3389/fendo.2012.00046
4. Muller H. Craneopharyngioma. *Endocr Rev* 2014;35:513-543. DOI: 10.1210/er.2013-1115
5. Muller H. The diagnosis and treatment of craniopharyngioma. *Neuroendocrinology* 2020;110:753-766. DOI: 10.1159/000504512
6. Jensterle M, Jazbinsek S, Bosnjak R, Popovic M, Zdravec L, Vipotnik T, Faganel B, Kotnik P. Advances in the management of craniopharyngioma in children and adults. *Radiol Oncol* 2019;53:388-396. doi: 10.2478/raon-2019-0036
7. Flesteriu M, Hashim I, Karavitaki N, Melmed S, Hassan Murad M, Salvatori R, Samuels MH. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3888-3921. doi: 10.1210/jc.2016-2118.
8. Toogod A, Stewart P. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:2352261. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.004.
9. Javorsky BR, Raff H, Carroll TB, Algeciras-Schimnich A, Jit Singh R, Colón-Franco LM, Findling JW. New cutoffs for the biochemical diagnosis of adrenal insufficiency after acth stimulation using specific cortisol assays. *J Endocr Soc* 2021;5. doi: 10.1210/jendso/bvab022.
10. Venegas E, Blanco C, Martin T, Soto A. Guía práctica del manejo y tratamiento de los craneofaringiomas y otras lesiones paraselares. *Endocrinol Nutr* 2015;62:e1-e13. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2014.05.005>.
11. Ogasawara C, Philbrick B, Adamson C. Meningioma: a review of epidemiology, pathology, diagnosis, treatment, and future directions. *Biomedicines* 2021;9:319. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030319>.
12. Gatto F, Perez-Rivas LG, Olarescu NC, Khandeva P, Chachlaki K, Trivellin G, Gahete MD, Cuny T, on behalf of the ENEA Young Researchers Committee (EYRC). Diagnosis and treatment of parasellar lesions. *Neuroendocrinology* 2020;110:728-739. DOI: 10.1159/000506905
13. Islim AI, Mohan M, Moon RDC, Srikandarajah N, Mills SJ, Brodbelt AR, Jenkinson MD. Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes. *J Neurooncol* 2019;142:211-221. doi: 10.1007/s11060-019-03104-3.
14. Liu G, Su L, Xiang Y, Liu Y, Zhang S. Coexistence of craniopharyngioma and meningioma: Two rare cases and literature review. *Medicine* 2020;99:50:e23183. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000023183>.

SÍNDROME DE MARINE-LENHART.

Angela Valencia-West¹, Peter Gericke-Brumm², Eduardo Reyna-Villasmi³.

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(2): 120-125

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de síndrome de Marine-Lenhart.

Caso clínico: Paciente femenina de 21 años con aumento progresivo de volumen, no doloroso, de la región anterior del cuello acompañado de alteraciones de la movilidad de los ojos. Refería intolerancia al calor, irritabilidad, palpitations y pérdida de peso a pesar de aumento del apetito. Al examen físico, frecuencia cardíaca de 109 latidos x minuto y presión arterial de 125/74 mm de Hg. El cuello presentaba aumento de volumen en la región anterior con tumoración firme, solitaria, no dolorosa, de aproximadamente 3 centímetros de diámetro en la zona correspondiente al lóbulo tiroideo izquierdo. Además, retracción bilateral de los párpados y presencia de exoftalmos bilateral. Los resultados de las pruebas hormonales fueron: T3 libre 6,4 pg/mL, T4 libre 2,8 ng/mL y TSH 0,01 UI/L, con anticuerpos antitiroideos positivos. La ecografía tiroidea mostró en el lóbulo izquierdo nódulo heterogéneo de 35 milímetros de diámetro. Los resultados de la gammagrafía mostraron captación acentuada, difusa y homogénea en toda la glándula tiroidea con nódulo con aumento de la captación en el lóbulo izquierdo. En vista de los hallazgos se realizó el diagnóstico de síndrome de Marine-Lenhart.

Conclusión: La coexistencia de nódulos funcionales tiroideos y de la enfermedad de Graves es denominada síndrome de Marine-Lenhart, la cual es una causa rara de hipertiroidismo. La patogénesis es desconocida. Los criterios para el diagnóstico no están bien definidos, pero puede sospecharse cuando existe evidencia de hipertiroidismo, autoanticuerpos tiroideos positivos y nódulos tiroideos. No tiene tratamiento específico.

Palabras clave: Síndrome de Marine-Lenhart; enfermedad de Graves; nódulo tiroideo autónomo; gammagrafía tiroidea.

MARINE-LENHART SYNDROME.

ABSTRACT

Objective: To present a case of Marine-Lenhart syndrome.

Clinical case: A 21-year-old female patient with progressive, non-painful enlargement of anterior neck region accompanied by alterations in eye mobility. She reported heat intolerance, irritability, palpitations and weight loss despite increased appetite. On physical examination, heart rate was 109 beats per minute and blood pressure was 125/74 mm of Hg. Neck showed enlargement in the anterior region with a firm, solitary, non-painful tumor of approximately 3 centimeters in diameter in the area corresponding to the left thyroid lobe. In addition, bilateral retraction of the eyelids and presence of bilateral exophthalmos. Results of hormonal tests were: free T3 6.4 pg/mL, free T4 2.8 ng/mL and TSH 0.01 IU/L with positive antithyroid antibodies. Thyroid ultrasound

Artículo recibido en: julio 2021. Aceptado para publicación en: febrero 2022.

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

showed a heterogeneous nodule of 35 millimeters in diameter in the left lobe. Scintigraphy results showed accentuated, diffuse and homogeneous uptake in the whole thyroid gland and a nodule with increased uptake in the left lobe. In view of the findings a diagnosis of Marine-Lenhart syndrome was made.

Conclusions: Coexistence of functional thyroid nodules and Graves' disease is called Marine-Lenhart syndrome, which is a rare cause of hyperthyroidism. Pathogenesis is unknown. The criteria for diagnosis are not well defined, but it may be suspected when there is evidence of hyperthyroidism, positive thyroid autoantibodies and thyroid nodules. There is no specific treatment.

Key words: Marine-Lenhart syndrome; Graves' disease; autonomous thyroid nodule; thyroid scintigraphy.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune causado por anticuerpos que activan los receptores de la hormona tiroestimulante (TSH) de las células tiroideas, llevando a hipertiroidismo¹. Los nódulos tiroideos están presentes en 10%-35% de los pacientes con enfermedad de Graves y la mayoría son hipofuncionantes. No obstante, la frecuencia de nódulos tiroideos autónomos funcionales es de 2,7%-4,1% de todos los casos². El síndrome de Marine-Lenhart (SML) es una condición clínica rara en la cual los nódulos funcionales están presentes en un paciente con enfermedad de Graves¹.

Hasta la fecha, la patogénesis del SML es desconocida, pero algunos investigadores han propuesto que puede ser una forma localizada de la enfermedad de Graves o una mutación adquirida y localizada del gen del receptor de TSH que conduce a alteraciones constitutivas y nódulos funcionales³. Esta condición no tiene un tratamiento estándar hasta la fecha². Se presenta un caso de síndrome de Marine-Lenhart.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 21 años quien fue referida a la consulta de Endocrinología por presentar aumento progresivo de volumen, no doloroso, de la región anterior del cuello de aproximadamente 6 meses de evolución, acompañado de alteraciones de la movilidad de los ojos de 2 meses de evolución. Refería intolerancia al calor, irritabilidad, palpitaciones y pérdida de peso (aproximadamente 6 kilogramos) a pesar de aumento del apetito. Negaba disfagia, cambios

en el tono de voz, polidipsia, poliuria, coloración amarillenta de piel - mucosas y traumatismos o exposición a radiaciones en la región afectada. También negaba antecedentes personales o familiares de enfermedades endocrinas y neoplásicas.

Al examen físico, la paciente estaba alerta pero intranquila con talla de 1,60 m, peso de 61 kilogramos e índice de masa corporal 23,8 Kg/m², con frecuencia cardiaca de 109 latidos x minuto y presión arterial de 125/74 mm de Hg. El cuello presentaba aumento de volumen en la región anterior con tumoración firme, solitaria, no dolorosa de aproximadamente 3 centímetros de diámetro en la zona correspondiente al lóbulo tiroideo izquierdo. La tumoración no estaba adherida a estructuras adyacentes y se movilizaba con la deglución, pero no con la protrusión de la lengua. No había evidencia de extensión retroesternal ni linfadenopatías cervicales. Fue evidente la retracción bilateral de los párpados y presencia de exoftalmos bilateral (ojo derecho 13 milímetros y ojo izquierdo 11 milímetros según método de Hertel). En la exploración general las manos estaban húmedas y había temblor de los dedos en extensión. La auscultación del tórax y del corazón era normal.

Las pruebas de laboratorio mostraron cuenta blanca de 5100 x mm³, neutrófilos 59%, linfocitos 41%, velocidad de sedimentación globular 100 mm/h con pruebas de función hepática, renal, examen de orina, electrolitos y pruebas de coagulación dentro de límites normales. Los resultados de las pruebas hormonales fueron: T3 libre 6,4 pg/mL (valor normal [VN] 2,0-4,4 pg/mL), T4 libre 2,8 ng/mL (VN 0,9-1,7 ng/mL) y TSH 0,01 UI/L (VN 0,2-4,2

UI/L). Los anticuerpos antitiroideos fueron anti-TPO 743 UI/mL (VN 0-35 UI/ml), anti-Tg 351 UI/mL (VN hasta 40 UI/mL) y anti-TSH 25 UI/L (VN menor de 1,75 UI/L).

La ecografía tiroidea mostró agrandamiento global de la glándula, el lóbulo derecho medía 38 x 23 x 16 milímetros y el lóbulo izquierdo 51 x 26 x 22 milímetros. En el lóbulo izquierdo aumentado moderadamente de tamaño se encontró nódulo único, ligeramente hipocogénico, heterogéneo, de aproximadamente 28 x 25 x 17 milímetros con aumento del flujo sanguíneo periférico, sin calcificaciones. No se observaron cambios del lóbulo derecho (figura 1). Los resultados de la gammagrafía con ^{99m}Tecnecio mostraron captación acentuada, difusa y homogénea en toda la glándula tiroidea. El nódulo mostró captación central, elevada y focalizada correspondiente a nódulo hipercaptante (figura 2). Dadas las características del nódulo, la posibilidad de biopsia por aspiración con aguja fina fue descartada. En vista de los hallazgos clínicos, bioquímicos y de imágenes compatibles con una enfermedad de Graves asociada a un nódulo tiroideo izquierdo autónomo, la paciente fue diagnosticada con SML.

La paciente fue tratada con metimazol (15 mg/día) y propranolol (80 mg/día). La paciente refirió mejoría de los síntomas por tres meses, consiguiendo estado eutiroideo. Sin embargo, durante el seguimiento clínico posterior, la paciente presentó reaparición de los síntomas a pesar del cumplimiento del tratamiento. En vista de lo anterior se decidió realizar la extirpación quirúrgica de la lesión. Durante la intervención quirúrgica se realizó resección total del lóbulo izquierdo y subtotal de lóbulo derecho. El lóbulo izquierdo tenía un nódulo solitario, consistente con los hallazgos preoperatorios.

La evaluación histopatológica de la lesión mostró adenoma folicular con cápsula fibrosa. No se observó tejido hiperplásico aparte del tumor, los folículos alrededor del tumor eran pequeños, y los hallazgos histopatológicos fueron positivos para las características de la enfermedad de Graves. No se observó invasión capsular o linfovascular.

Se inició inmediatamente suplementación con 75 µg de levotiroxina. La exploración postoperatoria no mostró captación significativa de yodo 131 en el lecho tiroideo ni en otras partes del cuerpo. La paciente se ha mantenido sin sintomatología durante 12 meses de seguimiento y las concentraciones de tiroglobulina han permanecido por debajo de 0,2 ng/mL.

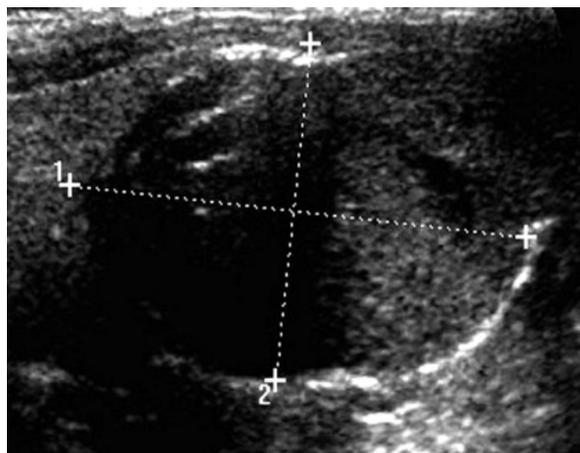


Fig. 1. Imagen ecográfica del nódulo tiroideo heterogéneo de 35 milímetros de diámetro en el lóbulo izquierdo.

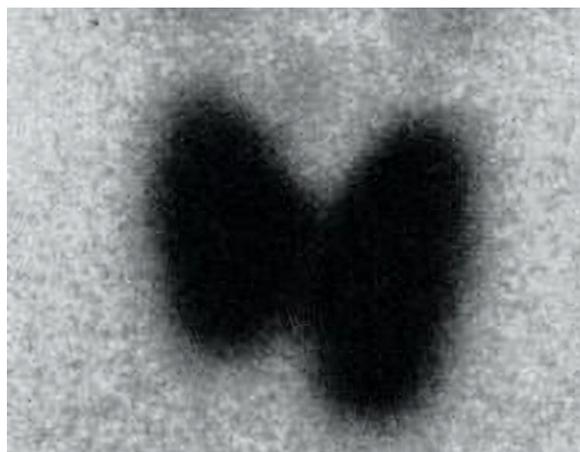


Fig. 2. Gammagrafía con ^{99m}Tecnecio de glándula tiroidea que muestra incremento difuso de la captación en ambos lóbulos tiroideos con un aumento de la captación focal en el lóbulo izquierdo, correspondiente al nódulo tiroideo detectado por ecografía.

DISCUSIÓN

El SML es una condición benigna, definida por la coexistencia de nódulos tiroideos funcionales benignos en un paciente con enfermedad de Graves^{4,5}. Desde el punto de vista fisiopatológico, estos nódulos tiroideos son de origen clonal. Algunas teorías sugieren que son causados por mutaciones activadoras del receptor de la TSH en los adenomas tóxicos y en los nódulos calientes dentro del bocio multinodular tóxico. Esta actividad excesiva puede verse reforzada por estimuladores externos, tanto por anticuerpos contra la TSH como contra su receptor. Por lo tanto, la existencia de autoanticuerpos estimulantes en los pacientes con enfermedad de Graves puede tener un papel en el desarrollo del SML⁶.

Los criterios para su diagnóstico no están bien establecidos. En los pacientes con SML con hallazgos característicos de la enfermedad de Graves en el estudio anatomopatológico, algunos investigadores han propuesto los siguientes criterios diagnósticos: 1) Pruebas de funcionalismo tiroideo compatible con hipertiroidismo, incluida pruebas serológicas con anticuerpos positivos para enfermedad de Graves; 2) Aumento de la captación de yodo radiactivo con presencia de nódulos "fríos" o "calientes" y/o nodularidad tiroidea en la ecografía⁷. La paciente de este caso presentaba ambas características diagnósticas.

La biopsia de los nódulos tiroideos con características hiperplásicas puede ser necesaria para descartar la posibilidad de carcinoma folicular, pero algunos autores sugieren que la evaluación citológica no es necesaria en nódulos hiperfuncionantes, ya que rara vez son malignos⁸. Sin embargo, en los nódulos de apariencia "caliente" sin hiperfunción demostrada, la biopsia del nódulo tiroideo puede excluir la presencia de nódulos discordantes⁹.

El SML se presenta como un aumento difuso de la captación en la glándula con focos de realce en las zonas de nódulos definidas por la ecografía. En los pacientes con bocio multinodular tóxico, el aumento de la captación en las zonas de nódulos

ocurre en las definidas por ecografía, y el resto de la glándula tiene supresión de la captación⁷. Los hallazgos de la gammagrafía en el SML incluyen captación intensa y homogénea del tejido tiroideo extra-nodular con intensa captación focal por los nódulos, como se pudo observar en este caso. Sin embargo, en algunos casos también se ha observado hiperactividad en el parénquima con hipoactividad relativa de los nódulos, lo que puede sugerir que la hiperactividad del tejido dentro del nódulo suprime el tejido glandular no afectada y, por lo tanto, no capta suficientemente el radiomarcador^{10,11}.

El tipo de radiofármaco empleado en la gammagrafía también es importante. Esta puede realizarse con yodo-123, yodo-131 o pertechnetato marcado con tecnecio-99. Los marcadores con isótopos de yodo son más útiles, ya que se unen al tejido tiroideo y quedan atrapados. El 3% - 8% de los nódulos que parecen funcionales en la exploración con pertechnetato pueden aparecer como no funcionales en la exploración con isótopos de yodo, que en algunos puede ser malignos¹².

El diagnóstico diferencial del SML está basado en los hallazgos de la gammagrafía tiroidea. En el síndrome existe captación difusa, aumentada y general de la glándula con focos de captación aún más elevada en los nódulos⁷. En los casos de bocio multinodular tóxico, se observa aumento de la captación en las zonas de nódulos definidas por la ecografía y supresión de la actividad del resto del tejido tiroideo¹¹. Por otra parte, los nódulos funcionales estimulados por TSH muestran mayor captación de radiomarcador, lo cual es infrecuente en los nódulos hiperfuncionantes y autónomos de la enfermedad de Plummer¹³.

En la actualidad no existe tratamiento específico para el SML. El tratamiento está basado en yodo radiactivo o cirugía. Esta última es útil en casos de orbitopatía moderada o grave, bocios compresivos grandes y/o sintomáticos. La cirugía es la primera opción en caso de sospecha de carcinoma tiroideo, ya que puede ser más agresivo, invasivo y producir más metástasis locales y a distancia⁶. Además, cuando existen múltiples nódulos, la intervención

quirúrgica puede ser más apropiada, ya que la posibilidad de desaparición de la sintomatología con la terapia antitiroidea oral es poco probable. El yodo radiactivo puede ser útil en algunos casos³. No obstante, los nódulos funcionales en pacientes con SML son aparentemente más resistentes al tratamiento con yodo 131, por lo que requieren dosis más altas comparadas con los pacientes con enfermedad de Graves cuando existe evidencia de ausencia de malignidad¹⁴.

En la mayoría de los pacientes se puede intentar controlar los síntomas y la función tiroidea con fármacos antitiroideos. Algunos pacientes pueden permanecer eutiroides solo con tratamiento médico, pero generalmente presentan recidivas, especialmente después del tratamiento con propiltiuracilo^{1-3,10}. En el presente de caso la paciente mostró mejoría después del inicio del tratamiento, pero los efectos solo fueron temporales, con recaída a los 4 meses y finalmente fue sometida a cirugía.

Los pacientes con enfermedad de Graves deben ser evaluados para determinar la existencia de nódulos y su estado funcional para lograr un tratamiento óptimo, ya que los nódulos funcionales pueden impedir alcanzar el estado eutiroides. Si el tratamiento de elección es el yodo radioactivo, especialmente en los centros en los que no se puede medir la captación tiroidea, las dosis administradas pueden no ser suficientes debido a la elevada actividad de los nódulos tóxicos¹⁵.

CONCLUSIÓN

El SML es una causa rara de hipertiroidismo que se asocia a la presencia simultánea o secuencial de características relacionadas con la enfermedad de Graves y nódulos funcionantes autónomos. La patogénesis es desconocida. Los criterios para el diagnóstico no están bien definidos, pero puede sospecharse cuando existe evidencia de hipertiroidismo, autoanticuerpos tiroideos positivos y nódulos tiroideos tanto en la ecografía y como en la gammagrafía. El tratamiento específico aún no ha sido determinado.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Şen Y, Cimbeke EA, Yuca SA, Gedik GK, Sarı O. Marine-Lenhart syndrome in a young girl. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:189-191.
2. Uludag M, Aygun N, Ozel A, Yener Ozturk F, Karasu R, Ozguven BY, Citgez B, Mihmanli M, Isgor A. A rare presentation of autonomously functioning papillary thyroid cancer: malignancy in Marine-Lenhart Syndrome nodule. *Case Rep Surg* 2016;2016:8740405.
3. Neuman D, Kuker R, Vendrame F. Marine-Lenhart syndrome: Case report, diagnosis, and management. *Case Rep Endocrinol* 2018;2018:3268010.
4. Biersack HJ, Biermann K. The Marine-Lenhart syndrome revisited. *Wien Klin Wochenschr* 2011;123:459-462.
5. Hu L, Wu Y. Papillary thyroid carcinoma presenting as a functioning thyroid nodule: report of 2 rare cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2020;13:2895-2906.
6. Oka K, Yasuda M, Shien T, Otsuka F. A marked goiter involved in Marine-Lenhart syndrome. *J Gen Fam Med* 2018;20:37-38.
7. Atmaca H, Çolak R, Yazici ZA, Kefeli M, Tosun FC. Marine-Lenhart syndrome with papillary thyroid carcinoma. *J Res Med Sci* 2015;20:412-415.
8. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, Doherty GM, Mandel SJ, Morris JC, Nassar A, Pacini F, et al. American Thyroid Association guidelines on the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer task force review and recommendation on the proposed renaming of encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma without invasion to noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Thyroid* 2017;27:481-483.
9. Noto B, Eveslage M, Pixberg M, Gonzalez Carvalho JM, Schäfers M, Riemann B, Kies P. Prevalence of hyperfunctioning thyroid nodules among those in need of fine needle aspiration cytology according to ATA 2015, EU-TIRADS, and ACR-TIRADS. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:1518-1526.
10. Giuffrida G, Giovinazzo S, Certo R, Vicchio TM, Baldari S, Campenni A, Ruggeri RM. An uncommon case of Marine-Lenhart syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:398-401.
11. Scherer T, Wohlschlaeger-Krenn E, Bayerle-Eder M, Passler C, Reiner-Concin A, Krebs M, Gessl A. A Case of simultaneous occurrence of Marine - Lenhart syndrome and a papillary thyroid microcarcinoma. *BMC Endocr Disord* 2013;13:16.

12. Allelein S, Feldkamp J, Schott M. Current diagnostics and treatment of thyroid nodules. *Dtsch Med Wochenschr* 2017;142:1097-1100.
13. Tam AA, Kaya C, Kılıç FB, Ersoy R, Çakır B. Thyroid nodules and thyroid cancer in Graves' disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:933-938.
14. Sharma A. Marine-Lenhart syndrome in two adolescents, including one with thyroid cancer: a case series and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30:1237-1243.
15. Castro N, Ganci A, Scafidi V. Relapses of hyperthyroidism in patients treated with radioiodine for nodular toxic goiter: relation to thyroid autoimmunity. *J Endocrinol Invest* 2003;26:106-110.

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 enumerarse 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. Si la publicación tiene el identificador digital DOI, se debe agregar en la referencia.

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-rresponsencia, 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.