



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Relación entre marcadores de riesgo cardiovascular y de estrés oxidativo con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y función diastólica en niños obesos sin hipertensión.

TESIS DOCTORAL

Presentado por:

D. Manuel Porcar Almela

Dirigida por:

Prof^a. Pilar Codoñer Franch

Valencia 2015



Relación entre marcadores de riesgo cardiovascular y de estrés oxidativo con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y función diastólica en niños obesos sin hipertensión.

TESIS DOCTORAL

D. Manuel Porcar Almela

Valencia 2015

TESIS DOCTORAL

Relación entre marcadores de riesgo cardiovascular y de estrés oxidativo con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y función diastólica en niños obesos sin hipertensión.

Tesis presentada para optar al Grado de Doctor por Don Manuel Porcar Almela, licenciado en Medicina y Cirugía, con DNI: 53226864-B

Firmado: Manuel Porcar Almela

Valencia, 2015

Directora:

Profesora Dra. Pilar Codoñer Franch

Dra. Pilar Codoñer Franch, Doctora en Medicina y Cirugía y Profesora Titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

INFORMA que: Don Manuel Porcar Almela, licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia ha realizado bajo mi dirección, en el Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la facultad de Medicina y Odontología de Valencia, en el presente trabajo titulado: “Relación entre marcadores de riesgo cardiovascular y de estrés oxidativo con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y función diastólica en niños obesos sin hipertensión” y autorizo su presentación como Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, expide y firma el presente informe, en Valencia, a 23 de septiembre de 2015:

Dra. Pilar Codoñer Franch

La verdadera generosidad para el futuro consiste en entregarlo todo en el presente. Albert Canus (1913-1960).

A mi mujer, a mis padres y a mis dos futuros hijos
Sin vuestro apoyo, ayuda y cariño
nunca habría llegado hasta aquí.

Agradecimientos:

Desde que acabé la residencia, tuve en mente la realización de la tesis doctoral. Ha pasado tiempo y han sido muchos los obstáculos que he tenido que sortear y muchas las satisfacciones que me ha dado la vida. He madurado laboral y personalmente, he conseguido propósitos muy importantes en mi vida rodeado de mucha de la gente que aquí nombro, gracias.

A todos los niños, niñas y sus familias que han participado en el estudio, por haberme dedicado ese tiempo para que pueda aprender, estudiar y disfrutar de mi profesión.

A Patricia, mi mujer y amor de mi vida, gracias por estar ahí, por creer en mí, por ayudarme a ser mejor y a conseguir mis propósitos, gracias por estar a mi lado. Gracias por cuidar de mí y de nuestros dos futuros hijos (Carlos y Daniela).

A Eugenia, mi madre, por los valores que me has inculcado, por tu perseverancia, tus innumerables esfuerzos y sobre todo por tu cariño y amor.

A Manuel, mi padre, por los consejos que me has dado y por haberme ayudado a llegar donde estoy.

A Eugenia y Cristina, mis hermanas, gracias por vuestra preocupación y atención.

A Quiteria y Salvador, mis suegros, por vuestro cariño, apoyo, comprensión y confianza depositada en mí.

A Pilar Codoñer, mi directora de tesis, gracias por tu interés, por tu perseverancia, por tu perfeccionismo, tu determinación y por tu paciencia con las correcciones, gracias a ti esta tesis es mejor.

A Elías, gracias por tu ayuda, me has hecho más fácil el camino hasta la lectura de tesis.

A María Navarro, gracias por tu interés, tu ayuda en el reclutamiento de pacientes y las horas que has invertido en este proyecto.

A Mariate, gracias por haberle dedicado a este trabajo tantas horas, siempre con buena cara y con muchas ganas de trabajar.

A Ximo, gracias por tu interés, y por las horas que has pasado en el laboratorio con las determinaciones analíticas.

A Belén, enfermera de pediatría, gracias por tu ayuda desinteresada y por tu paciencia con las extracciones analíticas del estudio.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	19
1. OBESIDAD Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	20
2. CARDIOMIOPATÍA Y OBESIDAD.....	20
2.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	21
2.2 RESISTENCIA INSULÍNICA	21
2.3 ESTADO INFLAMATORIO Y ESTRÉS OXIDATIVO.....	22
2.4 ESTUDIOS EN NIÑOS.....	23
3. VALORACIÓN DE LA CARDIOMIOPATÍA DE LA OBESIDAD.....	25
3.1 INTRODUCCIÓN A LA ECOCARDIOGRAFÍA.....	25
3.2 VALORACIÓN DE LA MASA VENTRICULAR IZQUIERDA.....	29
3.3 VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA.....	39
II. JUSTIFICACIÓN.....	49
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	53
1. HIPÓTESIS.....	53
2. OBJETIVOS PRINCIPAL.....	54
3. OBJETIVOS.....	54
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	57
1. DISEÑO.....	57
1.1. TIPO DE ESTUDIO.....	57
1.2 SUJETOS DEL ESTUDIO.....	57
1.3 TAMAÑO MUESTRAL.....	60

1.4 REQUERIMIENTOS ÉTICOS.....	62
1.5 VARIABLES ESTUDIADAS.....	62
2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	70
2.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	70
2.2 ESTUDIO COMPARATIVO.....	71
2.3 ESTUDIO DE CORRELACIONES Y REGRESIONES.....	71
2.4 ESTUDIO DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD.....	71
3. CONFIDENCIALIDAD.....	72
4. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	72
V. RESULTADOS.....	75
1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE CASOS Y CONTROLES.....	75
2. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANROPOMÉTRICAS ENTRE LOS TRES GRUPOS.....	76
3. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS EN LOS TRES GRUPOS.....	77
3.1 MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICO.....	77
3.2 MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EMERGENTES.....	78
3.3 OTROS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.....	79
3.4 MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO Y DAÑO ENDOTELIAL.....	80
4. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS ENTRE LOS TRES GRUPOS.....	81
4.1 ESTUDIO COMPARATIVO DE DIMENSIONES DE LAS CÁMARAS CARDIACAS Y LA MASA VENTRICULAR IZQUIERDA.....	81
4.2 ESTUDIO COMPARATIVO DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA ENTRE LOS TRES GRUPOS.....	83
5. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS PRINCIPALES ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS PRECOCES.....	84

5.1 ÍNDICE DE MASA VENTRICULAR IZQUIERDA.....	84
5.2 RELACIÓN ENTRE LA VELOCIDAD DE LLENADO TRANSMITRAL PRECOZ Y LA MEDIA DE LA VELOCIDAD DE MOVIMIENTO DEL ANILLO MITRAL A NIVEL MEDIAL Y LATERAL.....	85
5.3 FLUJO VENOSO PULMONAR EN DIÁSTOLE.....	86
5.4 CURVA ROC.....	87
6. ESTUDIO DE CORELACIÓN ENTRE VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS Y VARIABLES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS.....	88
6.1 ÍNDICE DE MASA VENTRICULAR IZQUIERDA.....	89
6.2 RELACIÓN ENTRE LA VELOCIDAD DE LLENADO TRANSMITRAL PRECOZ Y LA MEDIA DE LA VELOCIDAD DE MOVIMIENTO DEL ANILLO MITRAL A NIVEL MEDIAL Y LATERAL.....	90
6.3 FLUJO VENOSO PULMONAR EN DIÁSTOLE.....	91
7. GRÁFICAS DE DISPERSIÓN.....	92
7.1 PROTEÍNA FIJADORA DEL RETINOL.....	93
7.2 APOLIPOPROTEÍNA A1.....	94
7.3 MOLÉCULA DE ADHESIÓN VASCULAR CELULAR.....	95
8. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	95
9. TIPOS DE GEOMETRÍA CARDIACA.....	96
VI. DISCUSIÓN.....	101
1. PARÁMETROS DE MASA VENTRICULAR IZQUIERDA.....	102
2. CORRELACIÓN ENTRE MASA VENTRICULAR IZQUIERDA Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y ANALÍTICOS.....	102
3. POSIBLES MECANISMOS QUE AUMENTEN LA MASA VENTRICULAR IZQUIERDA.....	103
3.1 FACTORES HEMODINÁMICOS.....	103

3.2 RESISTENCIA INSULÍNICA.....	104
3.3 AUMENTO DEL TONO SIMPÁTICO.....	104
4. PARÁMETROS DE FUNCIÓN DIASTÓLICA.....	105
4.1 MARCADORES DE FUNCIÓN DIASTÓLICA MÁS SIGNIFICATIVOS.....	105
4.2 POSIBLES MECANISMOS QUE EXPLIQUEN LA MODIFICACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA.....	108
4.3 CORRELACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA Y MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	110
5. VALORACIÓN DE PARÁMETROS DE HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA Y FUNCIÓN DIASTÓLICA COMO MARCADORES DE ALTERACIÓN CARDIACA PRECOZ.....	113
6. GEOMETRÍA CARDIACA Y OBESIDAD.....	114
7. MIOCARDIOPATÍA DE LA OBESIDAD EN LA EDAD PEDIÁTRICA.....	115
VII. CONCLUSIONES.....	119
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	123
ANEXO I. ÍNDICE DE FIGURAS.....	147
ANEXO II. ÍNDICE DE TABLAS.....	149
ANEXO III. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	150
ANEXO IV. TABLA DE ABREVIATURAS.....	152

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en los niños está aumentando en todo el mundo a un ritmo alarmante, tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo (1, 2, 3, 4). Aproximadamente el 31,2% de los niños entre 6-11 años tienen sobrepeso, de los cuales 15,8% son obesos; mientras que los adolescentes, entre 12-19 años, tienen una incidencia de sobrepeso del 30,9% y de obesidad del 16.5 % (4). Está ampliamente demostrado que la obesidad es un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad a nivel cardiovascular. Además, estudios realizados en adultos han demostrado que existe una relación entre la obesidad y alteraciones estructurales de la función cardíaca tanto sistólica como diastólica, lo que puede conducir a un síndrome clínico conocido como "cardiomiopatía obesa (5)".

El aumento de volumen total sanguíneo crea un estado de mayor gasto cardíaco que a la larga puede causar dilatación ventricular e hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI). Si la obesidad se mantiene se produce un aumento excesivo de la tensión de la pared del ventrículo izquierdo (6), por lo que la obesidad da lugar a alteraciones en la estructura y en la función cardíaca, incluso en ausencia de hipertensión arterial (HTA).

El clásico estudio de Framingham iniciado en 1948 en el que se siguió a 5209 pacientes adultos durante 26 años, puso de manifiesto que la obesidad es un predictor independiente de enfermedades cardiovasculares, sobre todo en mujeres. El porcentaje de exceso de peso se demostró capaz de predecir la incidencia de enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva durante el seguimiento, independientemente de otros factores como la edad, el nivel de colesterol, la presión sistólica, el número de cigarrillos, la HVI o la intolerancia a la glucosa. Estos datos mostraron que el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca después de 14 años de seguimiento aumentaba un 5% en hombres y un 7% en mujeres por cada incremento de 1 unidad en el índice de masa corporal (IMC). La ganancia ponderal después de la adolescencia, conlleva un aumento en el riesgo cardiovascular en ambos sexos (7).

En niños, el aumento del IMC se asocia con la aparición de alteraciones estructurales cardíacas en la edad adulta en forma de HVI; en consecuencia, la obesidad infantil es un factor de riesgo independiente para la insuficiencia cardíaca en los adultos (8). Además, la obesidad infantil se debe considerar no sólo un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares en la edad adulta, sino también una de las causas del deterioro de la función cardíaca subclínica en la infancia. Los cambios estructurales a nivel del ventrículo

izquierdo ya se han demostrado en adolescentes obesos con HTA (9), y la disfunción del ventrículo izquierdo clínica o subclínica puede estar ya presente en edades tempranas de la vida (10). En este sentido, tanto la disfunción cardíaca sistólica como diastólica se han correlacionado con el grado de aumento en el IMC en adolescentes (11, 12).

Por lo tanto, la detección de la obesidad y sus complicaciones en etapas precoces de la vida puede ayudar a emprender acciones preventivas que eviten las alteraciones cardíacas y muerte prematura en la vida adulta.

1. OBESIDAD Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La obesidad está asociada con una diversidad de alteraciones metabólicas como son la dislipidemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina e HTA, lo que podría explicar su relación con el aumento del riesgo cardiovascular. La agrupación de estos factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares se ha denominado como "síndrome metabólico" (13, 14, 15).

La HTA es un potencial factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, pudiendo conducir a una insuficiencia cardíaca con una función sistólica conservada. La enfermedad cardíaca hipertensiva se define como el conjunto de alteraciones de la estructura y función cardíaca que son secundarias a la HTA. La HVI es una de las consecuencias más conocidas de la HTA (16).

Además, hay que tener en cuenta que, en el paciente obeso se asocian otros factores de riesgo cardiovascular, como son la presencia de inflamación y disfunción endotelial, lo que empeora el pronóstico a largo plazo (17, 18, 19). Se ha demostrado una relación directa entre el IMC, la masa ventricular izquierda (MVI) (20) los niveles de proteína C reactiva (PCR), y marcadores de daño endotelial como es la molécula de adhesión vascular celular (VCAM-1). El incremento de estos parámetros no sólo se observa en individuos adultos sino que también está presente en niños obesos.

2. CARDIOMIOPATÍA Y OBESIDAD

2.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Numerosos autores han constatado la asociación entre HVI e HTA (21). Es cierto que a mayor IMC, se objetivan mayores cifras de tensión arterial. El estado obeso puede asociar tanto un aumento de la precarga por incremento de volumen sanguíneo total, como un aumento de la poscarga, es decir de la tensión arterial, por mecanismos como la activación del sistema renina angiotensina (SRAA) y el aumento del tono simpático. Todos ellos son factores que pueden contribuir al aumento de la tensión arterial y a la larga producir un estado hipertensivo. De hecho, hay una amplia evidencia de que la MVI aumenta en adultos obesos con HTA, y que está estrechamente relacionada con el IMC y la resistencia a la insulina (22, 23). Las alteraciones hemodinámicas producidas por la obesidad predisponen a cambios en la morfología y función del ventrículo izquierdo (la también llamada miocardiopatía de la obesidad), que con el paso de los años, conduce al desarrollo de insuficiencia cardíaca. Las alteraciones neurohormonales y metabólicas junto con las comorbilidades cardiovasculares facilitan este proceso (24).

2.2 RESISTENCIA INSULÍNICA

Una de las comorbilidades que se asocian con más frecuencia en el paciente obeso es la hiperinsulinemia, reflejo de la resistencia a la insulina que se produce en estos pacientes. El aumento del tejido adiposo produce una resistencia a la acción de la insulina, de ahí que estos pacientes presenten niveles más elevados de esta hormona. A su vez, la hiperinsulinemia produce una serie de efectos deletéreos tanto a nivel sistémico como cardíaco.

Di Bello et al., demostraron la asociación de la resistencia insulínica con la disfunción miocárdica que podía ser consecuencia de la intensidad de la obesidad (25, 26). También se encontró una correlación positiva entre el marcador de resistencia insulínica (Homeostasis model assesment for insulin resistance HOMA-IR) y la MVI en pacientes obesos.

Iacobellis et al., compararon un grupo de pacientes obesos normotensos sin complicaciones cardiovasculares con un grupo de controles sanos, encontrando asociación entre la resistencia insulínica y la MVI (23). Sus resultados parecen confirmar que la resistencia insulínica es una influencia independiente sobre la MVI en humanos (27, 28).

La mayoría de los sujetos obesos (especialmente aquellos con aumento significativo del circunferencia abdominal) presentan al menos cierto grado de resistencia a insulínica, lo que lleva a la hiperinsulinemia compensatoria. La

hiperinsulinemia es un estímulo directo anabólico para la célula cardíaca (29) y puede indirectamente aumentar la carga de trabajo cardíaco por efectos sobre la precarga y la poscarga (30).

La insulinoresistencia a nivel cardíaco se ha asociado con alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos en el miocardio. En modelos animales la resistencia insulínica aumenta la disponibilidad de los ácidos grasos en plasma (31, 32) y su absorción por el miocardio lo que provoca un cambio en el metabolismo a nivel cardíaco, favoreciendo la infiltración grasa a este nivel. Esta infiltración grasa puede ser la responsable de la disfunción miocárdica (33, 34). La insulina a través del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I, Insulin Growth factor) produce un aumento de la MVI, habiéndose demostrado tanto en pacientes adultos como en niños obesos (27).

2.3 ESTADO INFLAMATORIO Y ESTRÉS OXIDATIVO.

Se ha observado que los pacientes obesos presentan un estado inflamatorio crónico de bajo grado como consecuencia del incremento en la masa de tejido adiposo, tanto a expensas de adipocitos como macrófagos, que conduce a un aumento en la producción de mediadores proinflamatorios, como son las adipocinas. Entre estos factores de inflamación se incluyen la leptina, adiponectina, resistina y las interleucinas proinflamatorias (interleucina 1, 6, 8) entre otros, distribuyéndose a nivel vascular y pudiendo actuar en otros órganos (35, 36, 37, 38).

En este estado inflamatorio, la adhesión de los leucocitos circulantes al endotelio vascular es el paso inicial y fundamental para su extravasación, lo que conducirá al desarrollo de arteriosclerosis. Este proceso está mediado por las moléculas de adhesión celular (VCAM-1) que pueden desprenderse de la superficie celular a la circulación, siendo su valor en sangre reflejo del daño endotelial. Se ha observado un efecto directo entre el IMC y los niveles de VCAM-1 como marcador de daño endotelial (39).

Recientemente, se ha encontrado también asociación entre la inflamación sistémica y daño oxidativo con la hipertrofia y función ventricular izquierda en adultos obesos e hipertensos (24, 40, 41). En diversos estudios se ha propuesto al 8-isoprostano como marcador de estrés oxidativo pudiendo tener un importante papel en la fisiopatología del daño oxidativo asociado con un número importante de trastornos metabólicos ligados a la obesidad (42, 43). A nivel cardíaco juega un papel importante ya que el daño provocado produce la muerte del miocito que es reemplazado por tejido fibroso favoreciendo la alteración de la función diastólica y la HVI.

2.4 ESTUDIOS EN NIÑOS

2.4.1 ¿Porqué el estudio en niños?

Los mecanismos responsables de la remodelación cardíaca en el caso de la obesidad son complejos y no completamente conocidos y se postula que pueden estar mediados por factores de riesgo asociados al estado inflamatorio (44). Sin embargo dada la alta prevalencia de los trastornos comórbidos (resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, la HTA, la apnea obstructiva del sueño) y la inactividad física, que pueden actuar como factores de confusión, se hace muy dificultoso la caracterización de las causas exactas de la cardiomiopatía de la obesidad en el adulto (45). En este sentido, los estudios en niños representan una gran ventaja porque la población pediátrica generalmente está libre de estos factores de confusión (46).

2.4.2 Cardiomiopatía y síndrome metabólico

A partir de los datos descritos actualmente en la población pediátrica, sabemos que existe relación entre la obesidad con la HVI. La obesidad asocia numerosos factores de riesgo cardiovascular, en el caso del síndrome metabólico se asocia a la hipertrigliceridemia, la HTA y la intolerancia hidrocarbonada, factores todos ellos que por diversos mecanismos producen efectos deletéreos a nivel cardíaco. A mayor número de factores de riesgo cardiovascular, mayor asociación con HVI. De hecho en un estudio realizado en niños con síndrome metabólico, se objetivó HVI en un 43%, siendo el incremento de tensión arterial uno de los factores de riesgo más importantes en la génesis de la alteración cardíaca (33, 47, 48, 49).

2.4.3 Cardiomiopatía e hipertensión arterial

El mecanismo que relaciona la obesidad y las alteraciones cardíacas precoces se ha atribuido clásicamente al aumento de la poscarga que se produce en estos pacientes, es decir, a la HTA.

En el caso de los pacientes hipertensos, existe un incremento mayor del gasto cardíaco y un aumento de las resistencias vasculares sistémicas (5, 50, 51), siendo el patrón geométrico más frecuentemente encontrado el de la hipertrofia concéntrica (52, 53). Existe un aumento de la masa cardíaca puesto que estos pacientes deben vencer una resistencia mayor para obtener una fracción de eyección similar a los pacientes no hipertensos, y un aumento del grosor de la pared posterior debido a la dilatación ventricular secundaria que se produce como respuesta del incremento en el volumen sanguíneo circulante.

La HTA es considerada uno de los factores más importantes en el desarrollo de la HVI en pacientes obesos. De hecho, se ha demostrado que el efecto es

directamente proporcional: a mayor cifra tensional, mayor aumento de masa cardiaca dependiendo sobre todo de los años de evolución de la HTA.

Sin embargo, también se ha encontrado mayor masa de ventrículo izquierdo (MVI) en pacientes adolescentes obesos con tensión arterial normal sugiriendo que esta alteración se puede dar no sólo como respuesta a una carga hemodinámica aumentada sino también a factores neurohormonales todavía no establecidos que influyen en la función y estructura del ventrículo izquierdo. Por lo tanto existen factores metabólicos independientes de la HTA que acompañan a la obesidad y que pueden asociarse con alteraciones cardiacas en adolescentes (47).

Actualmente, se dispone de información limitada sobre la relación entre la obesidad troncular o central en niños, que es la que mayor alteración metabólica produce, y la MVI y sus complicaciones a largo plazo (54, 55). Dado que la obesidad central es un componente importante del síndrome metabólico, es importante realizar estudios para analizar con mayor profundidad la relación entre la adiposidad central, otros factores de riesgo cardiovascular y la MVI.

2.4.4 Importancia de la detección precoz

El estado obeso produce una serie de cambios hemodinámicos como son el aumento de la precarga y de la poscarga. Pero además, existen factores metabólicos como son la hiperinsulinemia y el aumento de factores de estrés oxidativo que pueden influir. Por ello es importante reconocer los pacientes con mayor riesgo de alteraciones metabólicas y hemodinámicas asociadas a la obesidad (56).

La HVI es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular que es capaz de predecir de forma independiente los eventos cardiovasculares en la edad adulta. Dentro de los factores más importantes para el desarrollo de HVI en el paciente obeso está el tiempo de evolución de la obesidad y el grado de obesidad. Se ha objetivado que la pérdida ponderal tras una dieta adecuada y ejercicio físico controlado produce una disminución en los diámetros del ventrículo izquierdo, y por tanto de la MVI, lo que puede prevenir la HVI en los niños y el consiguiente descenso de los eventos cardiovasculares en el futuro. La reducción de peso provoca una disminución de la tensión arterial, de manera que se postula que al descender la tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, disminuye el trabajo cardiaco, y por lo tanto la MVI y las alteraciones en la función diastólica.

Puesto que se ha demostrado que los cambios cardiacos producidos por la obesidad son reversibles con la disminución del peso, es de vital importancia el detectar los pacientes con cambios cardiacos precoces e intensificar un

seguimiento y tratamiento con el fin de evitar complicaciones a largo plazo y el aumento de la morbi-mortalidad (24, 57).

3. VALORACIÓN DE LA MIOCARDIOPATÍA DE LA OBESIDAD

La MVI es el parámetro que define la presencia de HVI, teniendo importantes implicaciones en el pronóstico y en la actitud terapéutica de un gran número de procesos cardiovasculares. La valoración de la MVI se puede efectuar por diversos métodos, aunque tan sólo la ecocardiografía, por razón de su sencillez y amplia disponibilidad, y la resonancia magnética, por su demostrada resolución, gozan de aceptación en la práctica clínica diaria. Actualmente, para la valoración de las alteraciones cardiacas en la obesidad, la herramienta fundamental es la ecocardiografía.

3.1 INTRODUCCIÓN A LA ECOCARDIOGRAFÍA

Es preciso realizar una pequeña introducción acerca de conceptos ecocardiográficos relevantes a la hora de entender las mediciones para la valoración de la MVI y la función diastólica:

Es importante identificar los planos desde los cuales se pueden adquirir las imágenes para poder diferenciar las estructuras que se pueden estudiar en cada plano (Fig. 1):

1. Subcostal
2. Apical
3. Paraesternal eje corto
4. Paraesternal eje largo.

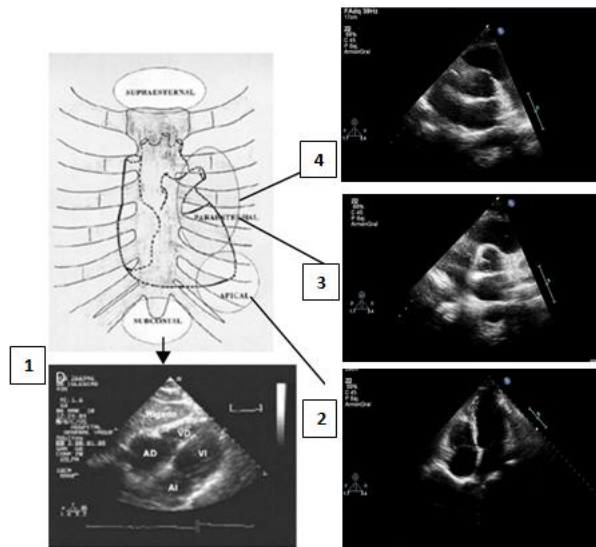


Fig 1. Principales planos ecocardiográficos

Como se muestra en las imágenes el plano subcostal (Fig. 2) se obtiene colocando el transductor en la región subxifoidea. La marca del transductor dirigida hacia la cabeza del paciente. Se ve principalmente el ventrículo derecho (VD) y el izquierdo (VI), así como la aurícula derecha (AD) y la izquierda (AI).



Fig 2. Plano subcostal

El plano apical (Fig. 3) se obtiene colocando el transductor a nivel el quinto espacio intercostal izquierdo y línea medioclavicular. La marca del transductor dirigida hacia abajo y el lado izquierdo del paciente. Se ven el ventrículo izquierdo (VI) y el derecho VD, así como la aurícula izquierda (AI) y la derecha (AD).



Fig 3. Plano apical

El plano paraesternal eje corto (Fig. 4) se obtiene colocando el transductor aproximadamente a nivel del tercer espacio intercostal paraesternal izquierdo, rotando el transductor aproximadamente 90° en sentido de las agujas del reloj, observándose la válvula aórtica (Ao), la aurícula derecha (AD) e izquierda (AI), el tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) y el tronco principal de la arteria pulmonar (AP).

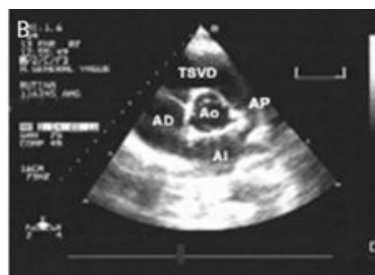


Fig 4. Plano paraesternal corto

El plano paraesternal eje largo (Fig. 5) se obtendría colocando el transductor aproximadamente a nivel del tercer espacio intercostal paraesternal izquierdo. La marca del transductor apunta hacia el hombro derecho del paciente. Se ven el ventrículo derecho (VD) y el izquierdo (VI), la raíz aórtica (Ao) y la aurícula izquierda (AI).



Fig 5. Plano paraesternal largo

También es importante, diferenciar los modos de adquisición de imágenes:

Bidimensional (Fig 6): Esta técnica obtiene imágenes reales del corazón latiendo en movimiento en diferentes cortes. Se puede observar el movimiento en tiempo real de las estructuras del corazón. Ésta es la modalidad de referencia a partir de la cual se pueden aplicar las diferentes técnicas que explicamos posteriormente (modo M, doppler pulsado, continuo, color y doppler).



Fig 6. Modo bidimensional

Modo M (Fig 7): Es una técnica monodimensional, de las estructuras del corazón. Resulta útil para medir y delimitar estructuras del corazón como las cámaras cardíacas y los septos. Es la imagen que se utiliza en la medición de las estructuras cardíacas para el cálculo de la MVI. Los registros en modo M siempre están guiados por la ecografía bidimensional, con el fin de obtener una buena alineación del cursor en los distintos planos. Se obtiene un gráfico de profundidad (eje vertical).

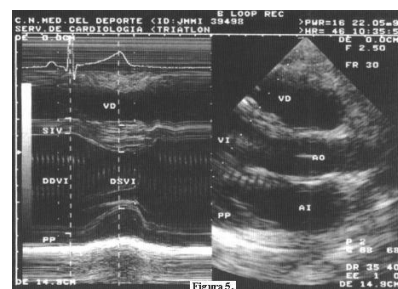


Fig 7. Imagen en modo M

Doppler (Fig 8): Modalidad que permite detectar la velocidad y dirección del flujo sanguíneo dentro del corazón y los grandes vasos basada en el principio Doppler: “cuando el emisor o el receptor de un sonido se mueven, se produce un cambio de frecuencia entre el sonido que se emite y los ecos que vuelven al transductor”. La velocidad del flujo sanguíneo se utiliza para el cálculo de los gradientes transvalvulares y la determinación de presiones intracardiacas. La aplicación de la técnica doppler se realiza de tres maneras:

a) Doppler pulsado: Nos permite medir una velocidad en un punto concreto del trayecto recorrido por el haz de ultrasonidos (por ejemplo, nos permite medir la velocidad exacta en la válvula mitral). La principal limitación del doppler pulsado es que no es capaz de medir velocidades de flujo elevadas.

b) Doppler continuo: El Doppler continuo puede considerarse como un Doppler pulsado que es capaz de medir velocidades altas (mayores de 2 m/s). Es muy útil para determinar altas velocidades como las que ocurren en una válvula estenótica.

c) Doppler color (Fig 9): Es un tipo de doppler pulsado donde se asignan una gama de colores que van desde el rojo (cuando los hematíes se mueven hacia el transductor) hasta el azul (cuando se alejan del transductor) pasando por toda una gama de colores en función de la velocidad con que se mueven. Los mapas en color del flujo se superponen en el modo bidimensional, de manera que se puede valorar el movimiento de las estructuras cardíacas y la dirección y velocidad del flujo a través de ellas.



Fig 8. Imagen doppler

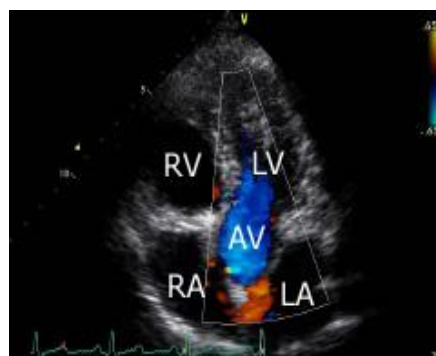


Fig 9. Imagen doppler color

Doppler pulsado tisular (Fig. 10):

La técnica del Doppler tisular consiste en modificar los parámetros de las señales Doppler para detectar las bajas velocidades originadas a partir del movimiento de la pared ventricular, eliminando con filtros las señales de alta velocidad provenientes de la circulación sanguínea. El Doppler tisular permite registrar velocidades del miocardio y del anillo mitral tanto en sístole como en diástole. Permite calcular la velocidad de contracción y relajación instantáneas de los diferentes segmentos de las paredes ventriculares en valores absolutos y la representación gráfica de los mismos en una curva. Desde la proyección apical es una técnica ideal para medir el movimiento del ventrículo izquierdo longitudinal. Es capaz de definir las velocidades dentro de la pared miocárdica, de manera que puede evaluar los parámetros carga independientes.

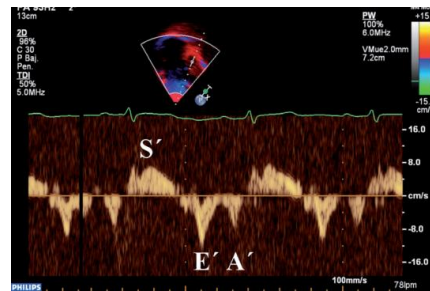


Fig 10. Imagen doppler pulsado

3.2 VALORACIÓN DE LA MASA VENTRICULAR IZQUIERDA**3.2.1 Técnicas para la medición de la masa ventricular izquierda**

Clásicamente, la MVI se calcula como la diferencia entre el volumen del ventrículo izquierda en sístole y su volumen en diástole multiplicada por una estimación de la densidad del miocardio. Siguiendo este principio, se han utilizado varios métodos para calcular la MVI y por tanto definir la HVI (58).

En 1977 Devereux et al realizaron un estudio con el objetivo de determinar un método ecocardiográfico preciso con el que calcular la masa cardiaca de manera fiable. Para ello hicieron un análisis sistemático de la relación entre la MVI medida antemortem mediante ecocardiografía y posmortem mediante el peso en una báscula tras la realización de la autopsia en 34 pacientes adultos (59), llegando a la conclusión de que se puede obtener una estimación precisa de la MVI usando un simple método ecocardiográfico. (60)

Si bien existen limitaciones al asumir determinadas condiciones geométricas del corazón, lo que puede conducir a errores en aquellos casos con una distorsión de la forma del ventrículo izquierdo, como es frecuente en pacientes adultos obesos; sin embargo, esto no es frecuente que ocurra en pacientes pediátricos sin anomalías estructurales cardiacas (61, 62).

Otra posible limitación con respecto a la ecocardiografía es la obtención de una imagen adecuada. Los estudios realizados en adultos no son capaces de obtener una imagen completa en casi una cuarta parte de los pacientes seleccionados (63, 64). Sin embargo, en niños dado el escaso panículo adiposo entre la superficie cutánea y la pared torácica así como la ausencia de vello, las imágenes obtenidas son adecuadas en la práctica totalidad de pacientes.

3.2.2 Método para la adquisición de imágenes para el estudio de la MVI

Existen dos métodos ecocardiográficos que pueden ser empleados para calcular la MVI, que son el Modo M y la imagen bidimensional. El modo M permite una mejor diferenciación de los bordes de las diferentes cavidades del ventrículo izquierdo, ya que tiene una mayor resolución, siempre y cuando se produzca un adecuado posicionamiento del haz de ultrasonidos que sea perpendicular al eje longitudinal del ventrículo. Por otro lado, el modo bidimensional representa la forma del ventrículo real e identifica las anomalías del movimiento a nivel regional adquiriendo las imágenes bidimensionales tanto en el plano paraesternal como en el apical. Recientemente los avances tecnológicos han unido ambos métodos y han minimizado sus limitaciones.

La preferencia actual por el modo M se basa en su viabilidad técnica, su disponibilidad y la existencia de recomendaciones internacionales en cuanto a la metodología a la hora de la toma de medidas (Fig 11). Se dispone de recomendaciones estandarizadas y validadas para el uso clínico de la determinación de las dimensiones de la MVI (65). La obtención de imágenes en modo M se realiza desde el plano paraesternal eje largo guiadas por imágenes bidimensionales (Fig. 11). Esta medición se emplea ampliamente en la práctica clínica y es el método utilizado en la gran mayoría de trabajos publicados sobre la valoración de MVI y función diastólica (66).

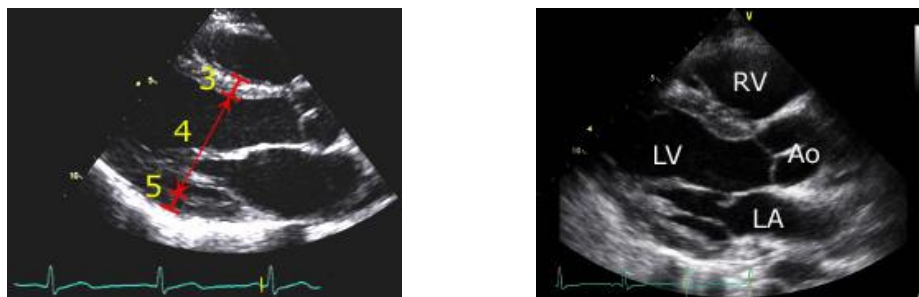


Fig. 11. Medición de estructuras del ventrículo izquierdo a) Plano paraesternal eje largo, (3 tabique interventricular, 4 diámetro ventrículo izquierdo, 5 pared posterior) b) Eje paraesternal largo (RV ventrículo derecho, LV ventrículo izquierdo, Ao raíz aórtica, LA aurícula izquierda).

3.2.3 Cálculo de la masa ventricular izquierda

Con respecto a las fórmulas utilizadas para el cálculo de la MVI, éstas se han ido variando y perfeccionando en las últimas décadas.

Los cálculos originales de Troy et al., en 1972 fueron los primeros en ser recomendados como estándar para estimar la MVI en modo M (Fórmula 1). Posteriormente, Devereux et al., sugirieron una ligera modificación de la ecuación que fue derivada del resultado de la necropsia de 34 pacientes (59). La convención de Penn sirvió para definir los criterios de los límites de las siguientes cavidades cardiacas utilizadas para realizar el cálculo de la MVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DIVI), septo interventricular (SIV) y pared posterior del ventrículo izquierdo (PP) (Fórmula 2).

Formula 1: $MVI (Troy) = 1.05 ((DIVI + PP + SIV)^3 - (DIVI)^3) \text{ g.}$

Formula 2: $MVI (Penn) = 1.04 ((DIVI + PP + SIV)^3 - (DIVI)^3) - 13,6 \text{ g.}$

Los cálculos de la MVI derivados de ambas fórmulas pueden diferir en más de un 20%, por lo que, finalmente en 1986, Devereux et al., propusieron un nuevo ajuste de la ecuación, validado en los hallazgos de la necropsia de 52 sujetos (60). En la convención de la sociedad europeo-americana, se llegó a la fórmula que actualmente se utiliza para el cálculo de la MVI basándose en esta modificación: (Fórmula 3)

Formula 3: $MVI: 0.8 (1.04 ((DIVI + PP + SIV)^3 - (DIVI)^3)) + 0,6 \text{ g.}$

Hay que tener en cuenta algunas de las limitaciones que tienen estas fórmulas. En primer lugar, todos los estudios de validación de necropsia tienen tamaños de muestra limitados y en segundo lugar, estas fórmulas no se pueden realizar en ventrículos con morfología anormal. No obstante, esta limitación es de escasa importancia en la población pediátrica, puesto que presenta con mucha menos frecuencia alteraciones morfológicas del ventrículo izquierdo.

En conclusión, el cálculo de la MVI por medio de la ecocardiografía en modo M, es el método de elección, tanto por su sencillez, amplia disponibilidad y bajo coste en estudios realizados en pacientes con formas cardíacas geométricas homogéneas como es el caso de los pacientes pediátricos (61).

3.2.4 Ajuste de la masa ventricular izquierda

La valoración ecocardiográfica de la MVI y la definición de HVI es importante para la estratificación del riesgo cardiovascular, ya que es un factor de riesgo de eventos cardiovasculares, y puede afectar a la hora de tomar decisiones como el de iniciar tratamiento en determinadas situaciones como la obesidad extrema, o la HTA en niños (67, 68).

Tanto el tamaño como la complejidad corporal están claramente asociados con las dimensiones del ventrículo izquierdo y la MVI, por lo que se han creado diversos índices para ajustar la MVI en función de diferentes variaciones fisiológicas como son la masa magra, la edad y el sexo.

Se han propuesto diferentes métodos de ajuste de la MVI en la población pediátrica (69, 70, 71, 72, 73, 74, 75). El objetivo de los diferentes métodos de ajuste de la MVI es minimizar los efectos que tienen la altura o la superficie corporal sobre la MVI.

Los esfuerzos para definir un tamaño normal del ventrículo izquierdo relativo a las proporciones corporales se iniciaron antes de que la ecocardiografía llegase a ser una herramienta tan útil. Los primeros esfuerzos se centraron en el peso y la superficie corporal (76). Algunos investigadores lograron ajustar varias estructuras cardíacas en relación a la superficie corporal (77). La corrección de la MVI por área de superficie corporal utilizando la fórmula de Dubois (78), reduce la variabilidad debida al tamaño del cuerpo y el género (79), pero este índice subestima la MVI en el límite superior de la distribución de superficie corporal (80). Además, el ajuste de la MVI por superficie corporal predispondría a los pacientes obesos a tener una mayor MVI, dado que la superficie corporal depende del peso, por lo tanto, el índice de MVI (MVIi) en relación a la superficie corporal no es adecuado en estudios en pacientes obesos.

Un ajuste basado únicamente en la altura, y no en el peso permite una mejor evaluación del papel de la obesidad en la HVI porque la altura no está influenciada por el peso (81). De esta forma el ajuste de la MVI en función de la altura permite estimar con mayor precisión la MVI y el riesgo cardiovascular en los pacientes obesos.

Clásicamente, se han utilizado diferentes ajustes en función de la altura. El ajuste de la MVI por altura o por altura elevado a una potencia permite hacer comparaciones entre individuos con distinto tamaño corporal. En adultos, los estudios han mostrado que la MVI ajustada con la altura elevada a 2,7 es el mejor método porque es el que más se aproxima a la masa cardíaca (71, 72). De hecho, este método de ajuste ha llegado a ser un estándar en niños y está recomendado como método de elección en la evaluación de la MVI en niños con HTA (82).

Diversos autores recomiendan su utilización, así De Simone et al., a partir de modelos de regresión en pacientes sanos (83), proponen que la altura^{2,7} ofrece la estimación más precisa de HVI y de cambios en la estructura del corazón, específicamente en pacientes obesos. Liao et al., (84) estudió 988 pacientes e identificó una relación directamente proporcional entre las tasas de mortalidad y la MVI en relación a la altura^{2,7}. Los sujetos que presentaban un aumento en la MVI, aumentaron 3 veces las tasas de mortalidad. Zoccali et al., llegaron a la conclusión de que la MVI en relación a la altura^{2,7} es mejor predictor de eventos cardiovasculares que en relación a la superficie corporal en un grupo de pacientes en diálisis (85).

En resumen, parece prudente y es de elección utilizar índices que no se ajusten por variables como es el peso o que dependen de éste como es la superficie corporal, en los estudios en los que se evalúa el impacto de la obesidad. En este sentido el índice que tiene en cuenta la altura parece el más adecuado.

3.2.5 Determinación de puntos de corte para la definición de HVI

Otro punto de interés en la evaluación de la HVI, es la determinación de los puntos de corte de MVI a partir de los cuales se considera que un paciente pediátrico tiene una MVI anormalmente elevada y por tanto HVI.

La HVI constituye un factor pronóstico importante, de hecho, un diagnóstico de HVI puede cambiar el manejo clínico en niños con enfermedades como la HTA (82, 86). Sin embargo ha existido controversia a la hora de definir un único punto de corte para la HVI en la población pediátrica (80, 83, 87, 88). Dado que el tamaño corporal varía mucho, sobre todo en los primeros años de vida, y la MVI depende del tamaño corporal, es imprescindible y preciso tener puntos de

corte específicos para las diferentes edades pediátricas (79, 89, 90, 91, 92). En consecuencia, se han realizado diversos estudios en población pediátrica para determinar los puntos de corte en función de la edad y sexo (28, 93-99).

Existen diferentes criterios para el ajuste de la MVI en relación al tamaño corporal y diferentes puntos de corte, lo que puede conllevar a una diferente estimación de las prevalencias de pacientes con HVI en función de los límites que se utilicen en los correspondientes estudios (28).

Clásicamente, en adultos se ha considerado como valores de HVI por encima de 101gr para mujeres y 105 gr para hombres adultos (100).

Como se ha comentado previamente, el MVI calculado como MVI en gramos dividido por altura en metros elevado a 2,7 (80, 83) es el más utilizado actualmente. Con este método, la HVI ha sido definida como un valor de MVI superior a $51 \text{ g/m}^{2.7}$ en adultos; los adultos hipertensos con valores por encima de este punto de corte, tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular (83).

Un aspecto a tener en cuenta es que los hombres tienen mayor MVI y al menos parte de este efecto se puede atribuir a las diferencias de tamaño corporal con respecto a las mujeres. Las diferencias en cuanto al sexo en la MVI se evidenciaron por primera vez alrededor de la pubertad (83). Debido a esta diferencia en la MVI, a la hora de clasificarlos hay puntos de corte específicos en función del sexo (101).

Este método de normalización de la MVI ha sido ampliamente aplicado en niños (80, 96-99, 102). Sin embargo, la capacidad de un único valor de MVI para representar de una manera precisa la compleja relación entre la MVI y el tamaño corporal durante todo el crecimiento en la edad pediátrica es cuestionable. (80, 88-89, 103).

En la infancia hemos de tener en cuenta los principales determinantes de la MVI como son el peso y la superficie corporal (104) y además que el umbral para definir la HVI debe estar relacionado con la edad, el sexo y la talla del paciente. Los valores de referencia de mayor aceptación en el paciente pediátrico son los propuestos por Daniels en 1995 que expresa la masa en función de la talla elevada a 2,7 (88). La HVI en pediatría se ha definido como valores superiores al percentil 95 para el sexo, siendo el percentil 95 de $36,88 \text{ g/m}^{2.7}$ para mujeres y de $39,36 \text{ g/m}^{2.7}$ para varones (88). Si bien estos datos, aunque son los más aceptados y difundidos, no están exentos de limitaciones ya que utilizan un único punto de corte para toda la edad pediátrica, los valores de referencia se han calculado a partir de cohortes relativamente pequeñas, no

se cuenta con datos prospectivos y en los pocos estudios disponibles se han aplicado diferentes criterios (105, 106).

Recientemente Khoury et al., mediante mediciones ecocardiográficas de la MVI, determinó los valores normales y las curvas de percentiles para MVli en niños de 0 a 18 años para poder definir con mayor exactitud si existe HVI o no (Fig 12). Publicó los límites de HVI en función de la altura^{2,7}, en relación a la edad y sexo, en un estudio realizado a 2273 pacientes pediátricos sanos no obesos (1267 varones y 1006 mujeres), obteniendo una tabla dividida por edades y percentiles de MVI que hasta ahora no se había realizado (Tabla 1). De esta forma a partir de los 9 años los valores $> 40 \text{ g/m}^{2.7}$ en niñas y $> 45 \text{ g/m}^{2.7}$ en niños, pueden ser considerados como anormales (101)

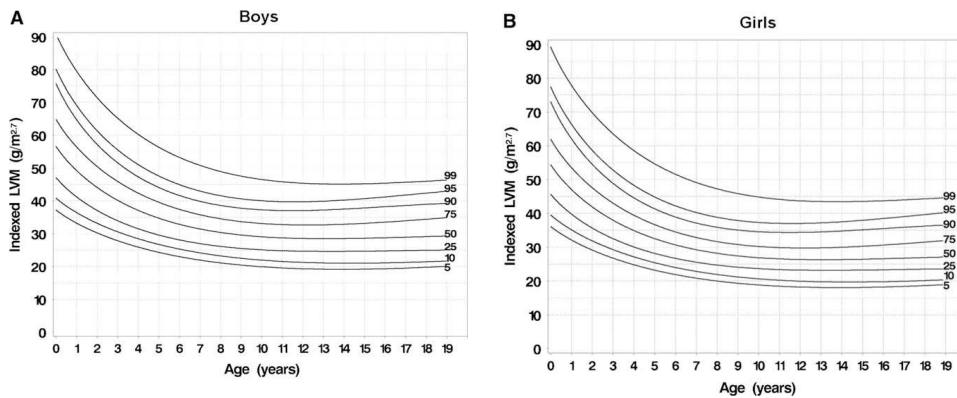


Fig.12 Percentiles de MVli en relación a la altura para edades 0-18 años. A) Niños, B) Niñas. Tomado de Khoury (101).

Edad	Sexo	N	Variable	p10	p25	p50	p75	p90	p95	Min	Max
<6m	V	62	MVI	7.22	9.04	10.94	14.16	16.28	17.6	6.27	21.18
			MVli	40.19	46.92	56.44	66.41	75.72	80.1	32.41	83
	M	43	MVI	7.59	9.27	11.15	13.76	16.05	16.5	5.49	28.74
			MVli	39.05	48.62	55.38	65.98	73.47	85.6	21.22	109.2
6m-2ª	V	73	MVI	16.95	20.25	23.88	27.84	32.47	33.7	9.43	36.32
			MVli	36.17	40.66	44.95	53.29	61.27	68.6	26.71	74.75
	M	53	MVI	15.39	17.45	22.25	26.46	31.98	34.6	12.22	35.98
			MVli	32.91	38.67	42.04	49.85	52.86	57.1	24.18	61.06
2<4ª	V	124	MVI	24.37	28.52	33.31	38.79	45.48	48.4	13.27	58.13
			MVli	28.44	33.88	39.5	45.19	48.74	52.4	21.25	77.07
	M	84	MVI	24.7	28.4	33.34	38.15	43.88	46.1	17.9	50.98
			MVli	28.87	31.85	37.88	43.11	47.65	55.3	20.63	66.58
4-6ª	V	133	MVI	34.36	39.13	45.49	52.62	59.26	63.2	22.92	83.51
			MVli	27.68	30.68	36.96	40.2	45.12	48.1	18.76	57.25
	M	111	MVI	29.24	34.57	39.67	46.59	50.38	57.3	17.68	76.64
			MVli	25.85	28.06	32.29	36.43	43.47	44.3	18.17	59.25
6-8ª	V	117	MVI	40.23	45.14	51.73	62.06	70.48	77.4	25.95	97.29
			MVli	24.47	28.56	31.79	36.28	40.18	44.6	20.27	59.47
	M	110	MVI	36.88	40.6	48.38	55.84	65.54	72.1	25.29	89.3
			MVli	23.15	25.77	29.71	33.15	37.73	43.5	20.11	54.76
6-8ª	V	111	MVI	45.32	51.49	62.09	73.42	84.61	91.1	32.35	122
			MVli	22.45	24.85	29.11	34.57	38.25	41	15.24	53.19
	M	99	MVI	39.22	48.08	54.76	70.87	75.49	83.6	31.6	91.82
			MVli	19.07	22.12	26.63	30.37	34.3	36	13.46	44.35
8-10ª	V	122	MVI	57.76	66.28	74.1	89.43	105.3	111	37.94	124.7
			MVli	21.88	24.71	28.18	31.87	36.42	38.2	14.72	43.05
	M	92	MVI	57.12	62.94	71.66	85.44	98	102	26.53	149.1
			MVli	20.22	23.25	26.11	29.63	33.05	35.7	13.06	44.88
10-12ª	V	180	MVI	66.88	82.5	97.76	117.8	138.1	150	51.18	202.3
			MVli	21.02	24.38	28.8	32.84	39.08	41.1	12.61	47.75
	M	144	MVI	60.70	78.37	92.36	108.8	19.8	128	37.56	165.9
			MVli	20.47	23.63	26.68	29.86	34.65	38.2	10.21	43.59
12-14ª	V	194	MVI	90.53	106.9	125.7	145.3	167.2	181	38.51	212
			MVli	22.22	25.11	28.77	33.49	38.47	40.5	8.905	46.01
	M	167	MVI	72.67	84.97	98.73	114.7	130	143	39.53	235
			MVli	20.69	23.55	26.51	29.97	34.89	36.9	12.31	54.33
14-16ª	V	151	MVI	93.1	111.3	131.5	154	183.1	204	64.74	256.7
			MVli	20.72	24.62	29	32.81	37.73	39.4	13.86	46.33
	M	103	MVI	73.9	85.06	101.6	118.8	139.5	154	45.48	201.4
			MVli	20.06	22.94	26.35	31.4	37.93	40	11.21	50.74

Tabla 1. Valores cuantitativos de los percentiles de MVI y MVli para edades comprendidas desde los 6 meses hasta los 16 años según sexos. Tomado de Khoury (101).

3.2.6 Importancia pronóstica de la Hipertrofia ventricular izquierda

Se ha demostrado que el aumento de la MVI es un factor pronóstico independiente para los eventos cardiovasculares (28, 41, 109), mortalidad total (41, 84, 85) y muerte súbita (108).

De hecho, Levy et al., demostraron un progresivo aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares asociado al aumento de MVI, incluso a niveles que no se consideran como "hipertrofica". Existe un riesgo de 1,5 veces mayor de padecer enfermedad cardiovascular por cada aumento de $50 \text{ g/m}^{2.7}$ de la MVI en relación a la altura en el sujeto adulto (28, 53, 80).

Por tanto, está claramente demostrado en adultos la importancia pronóstica que tiene la HVI. La obesidad adquirida en etapas precoces de la vida predispone a ese individuo a aumento de la masa cardiaca. En consecuencia, el efecto de la obesidad mantenido en el tiempo aumenta la masa cardiaca de manera desproporcionada y la probabilidad de complicaciones a medio y largo plazo. Esta hipertrofia mantenida en el tiempo predispone a eventos cardiovasculares, como son el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardiaca congestiva y la muerte súbita, de ahí la importancia de diagnosticar la HVI de manera precoz en los pacientes pediátricos obesos (28).

3.2.7 Evaluación de la Estructura del ventrículo izquierdo

La valoración y clasificación de los procesos adaptativos del ventrículo izquierdo a la sobrecarga que se produce en los pacientes obesos se realiza mediante el análisis del grosor de la pared posterior (GRPP) y la MVI.

3.2.7.1 Grosor relativo de la pared posterior

El GRPP y su relación con el tamaño del ventrículo izquierdo han sido reconocido como medida de hipertrofia durante de más 30 años (109).

Existen dos fórmulas para el cálculo del espesor relativo de la pared:

$$\text{GRPP} = 2 \times \text{PP} / \text{DIVI}$$

$$\text{GRPP} = \text{SIV} + \text{PP} / \text{DIVI}.$$

El valor del punto de corte de referencia para una relación del espesor de pared superior a los límites normales es por lo general 0,44 (95, 110), con independencia de cual sea la fórmula utilizada.

El GRPP proporciona información sobre la geometría del ventrículo izquierdo independientemente de otros cálculos (111). Sin embargo, puede verse HVI sin cambios importantes en el GRPP, particularmente en presencia de sobrecarga de presión y volumen simultáneas.

3.2.7.2 Patrones geométricos

Los patrones geométricos nos indican los cambios adaptativos que sufre el ventrículo izquierdo según sea sometido a sobrecarga de volumen o de presión.

La respuesta fisiopatológica esperada de cada uno de estas estructuras cardíacas (GRPP y la DIVI) es teóricamente distinta en el caso de sobrecarga de presión, en la que se objetiva un aumento del GRPP, o si es por sobrecarga de volumen, lo que conduce a una dilatación del ventrículo. Las diferencias adaptativas del ventrículo izquierdo no se pueden valorar únicamente con los cálculos de la MVI, sino que también deben valorarse con los cálculos del GRPP, de manera que en función de cuál de estos parámetros esté alterado, se procede a la clasificación de la estructura del ventrículo izquierdo mediante los patrones geométricos.

Se ha intentado evaluar por separado las respuestas fisiológicas adaptativas del GRPP y MVI. Inicialmente, en 1987 Savage et al., estratificaron la muestra de pacientes del estudio de Framingham, en diferentes subgrupos en relación con el tipo de HVI. En los pacientes que mostraron HVI se identificó un aumento en la presión arterial sistólica lo que sugería un carácter progresivo de los mecanismos adaptativos (110).

Actualmente se utilizan 4 patrones geométricos distintos, que son ampliamente aceptados y utilizados actualmente: geometría normal (GRPP normal, MVli normal), remodelación concéntrica (GRPP elevado, MVli normal), hipertrofia concéntrica (GRPP elevado y MVli elevado) e hipertrofia excéntrica (GRPP normal y MVli elevado).

Koren et al., (112) utilizó los puntos de corte de 125 g/m² para la HVI y 0,45 para GRPP en una muestra de pacientes adultos hipertensos y encontró una incidencia de enfermedad cardiovascular a los 10 años del 31% en aquellos con hipertrofia concéntrica en comparación al 11% en aquellos con geometría normal. En el año 1995, dos estudios de cohortes evaluaron el impacto de los

patrones geométricos en la incidencia de los eventos cardiovasculares. Verdecchia et al., (113) estudió 694 pacientes encontrando un riesgo de 2,6 mayor en los 272 pacientes con remodelado concéntrico en comparación con los pacientes de geometría normal y Krumholz et al., (114), estudiaron 3209 pacientes del estudio Framingham, donde se evaluó la MVI en relación a la altura utilizando los puntos de corte de 143 g/m² en los hombres y 102 g/m² en mujeres, ajustando los modelos para la obesidad y otras variables relevantes. Su análisis mostró un riesgo relativo mayor de 2,1 para la mortalidad en los pacientes con hipertrofia concéntrica, pero no un riesgo adicional en los pacientes clasificados como remodelación concéntrica.

A pesar de que el papel pronóstico adicional de los patrones geométricos de HVI puede ser menor del que se suponía en un principio, esta clasificación permite la identificación de determinados procesos adaptativos.

La clasificación geométrica, proporciona información relevante para evaluar los mecanismos adaptativos del organismo ante diferentes estímulos, que en nuestro caso es la obesidad, y una manera de clasificar y estratificar a los pacientes por el riesgo de sufrir un evento cardiovascular en el futuro.

3.3 VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA

3.3.1 Importancia de la función diastólica en la miocardiopatía de la obesidad y su pronóstico.

La ecocardiografía ha desempeñado un papel central en la evaluación de la función diastólica del ventrículo izquierdo en las últimas dos décadas (115-119).

Para la evaluación de la función diastólica, clásicamente se han utilizado los parámetros obtenidos mediante las mediciones del flujo transmitral:

- La onda E, definida como velocidad pico de llenado diastólico temprano.
- La onda A, definida como velocidad pico de llenado diastólico tardío.
- Relación E/A.
- El tiempo de relajación isovolumétrico (TRIV), el cual se calcula colocando el cursor del Doppler continuo en el tracto de salida del VI para visualizar simultáneamente el final de la eyección aórtica y el inicio del flujo mitral.

Y las mediciones del flujo venoso pulmonar:

- La velocidad de flujo en venas pulmonares en sístole (PVs),
- La velocidad de flujo en venas pulmonares en diástole (PVd).

Además, con el empleo del doppler tisular se puede estudiar la motilidad del anillo mitral obteniéndose:

- La onda E' definida como media de la velocidad de movimiento del anillo mitral a nivel medial y lateral, y se puede valorar el cociente E/E'.

Hay evidencia de que en los pacientes obesos existe una alteración ecocardiográfica de parámetros de función diastólica que se puede observar incluso con obesidad leve a moderada (120).

La disfunción diastólica es una condición que refleja un deterioro de las propiedades de llenado del ventrículo izquierdo y ha demostrado ser un predictor en el desarrollo a largo plazo de insuficiencia cardíaca en la población obesa (121-124). La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo puede, por lo tanto, representar uno de los nexos de unión entre el aumento de peso corporal y el desarrollo de una insuficiencia cardíaca en el futuro. Los factores de riesgo cardiovascular y los cambios en la estructura cardíaca asociados con la obesidad y el sobrepeso también son determinantes muy importantes de la función diastólica del ventrículo izquierdo (33,125).

Una disminución en los índices de función sistólica únicamente se ha objetivado en los pacientes pediátricos con un grado considerable de obesidad (obesidad mórbida), lo que sugiere que la función ventricular sistólica está afectada en estadios más avanzados en el curso de la obesidad (10,126). Sin embargo, los individuos obesos a menudo muestran evidencia de alteración ecocardiográfica de la función miocárdica y por tanto de la función diastólica, que está directamente relacionado con la gravedad y la duración de su adiposidad (10).

Aurigemma et al., (124) realizó un seguimiento de 2671 pacientes adultos (73 +/- 5 años) durante 5 años y un 6.4 % de ellos desarrolló insuficiencia cardíaca congestiva. En este grupo de pacientes, la fracción de eyección fue normal sin objetivarse alteración en la función sistólica. Sin embargo, el doppler transmitral mostró alteraciones en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, y por consiguiente, alteración de la función diastólica. La onda E y la relación E/A mostraron una asociación estadísticamente significativa con la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva independientemente de la edad, de la presión arterial y de la MVI (127).

En un estudio realizado por Russo et al., se efectuó una evaluación ecocardiográfica de la función diastólica a 950 pacientes por encima de los 50

años en función del IMC. Los pacientes con mayor IMC mostraron mayor afectación ecocardiográfica de la función diastólica valorada por el aumento en la relación E/E' y disminución de E' que fue independiente de la MVI, lo que refuerza el concepto de modificación de la función diastólica como primera manifestación de cambios cardíacos precoces y como precursor de la insuficiencia cardíaca en la edad adulta (44, 128).

Estudios recientes indican que esta tendencia a la alteración de parámetros ecocardiográficos de la función diastólica se observa también en pacientes pediátricos. Mehta et al., en 2004 (129), observaron anomalías en las imágenes obtenidas con Doppler tisular entre los sujetos con sobrepeso, particularmente un menor E' septal. Sharpe et al., en 2006 (11), hallaron un cociente E/E' elevado en niños obesos de 12 años (IMC 30.8 +/- 2.6) en comparación con los niños no obesos, (8.16 +/- 0.26 Vs 6.86 +/- 0.20 cm/s) sugiriendo una presión de llenado del ventrículo izquierdo ligeramente elevada como consecuencia de la disfunción diastólica. Wong et al., (51) realizaron un estudio donde dividieron a los pacientes en función del IMC (>25, 25-30, 30-35, > 35 kgs/m²), y objetivaron una disminución del TRIV y de E', mientras que la relación E/E' aumentó de manera directamente proporcional con el IMC, lo que sugiere una alteración en la relajación de la célula cardíaca y un aumento en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo en la población obesa.

3.3.2 Técnica para la valoración de la función diastólica

Para la valoración de la función diastólica existe un consenso donde se dan las recomendaciones sobre la metodología a la hora de realizar las mediciones. Principalmente, se obtienen la medición de las velocidades del flujo transmitral, las velocidades del flujo venoso pulmonar y las mediciones mediante la técnica del doppler tisular utilizando el plano apical de cuatro cámaras (Fig 13).



Fig 13. Plano apical cuatro cámaras. Se coloca el transductor a nivel del quinto espacio intercostal izquierdo, línea medioclavicular, ocasionalmente incluso hasta la línea axilar anterior, con la marca del transductor mirando hacia abajo.

3.3.2.1. Flujo mitral

Para la valoración de las velocidades de flujo mitral se utiliza el Doppler pulsado en el plano apical de 4 cámaras (28).

Para asegurar la obtención de las velocidades máximas, las velocidades pico E (diastólica temprana) y A (diastólica tardía) han sido evaluadas inicialmente con Doppler continuo, antes de la aplicación del doppler pulsado. Posteriormente se utiliza el doppler pulsado con un volumen de muestra de 1 a 3 mm, colocándolo entre los extremos de las valvas de la válvula mitral durante la diástole, para registrar un perfil de velocidad bien definido (Figura 14). Los registros de la velocidad del flujo mitral espectral se han obtenido inicialmente a velocidades de barrido de 25 a 50 mm/s para la determinación de la variación respiratoria de las velocidades de flujo.

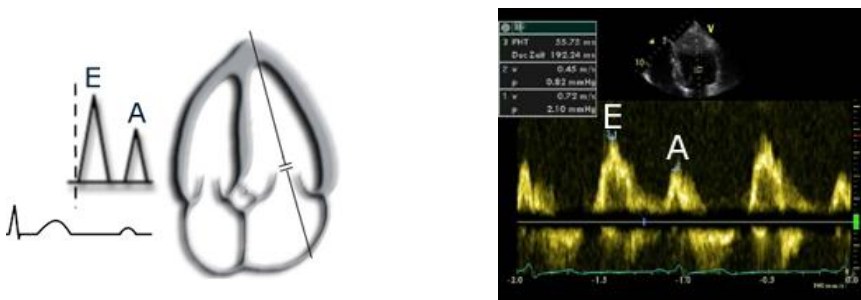


Fig 14. A) Colocación del doppler pulsado a nivel del anillo mitral, b) Patrón de llenado transmitral normal (E>A)

La onda E y la onda A son las ondas que definen el denominado patrón de llenado transmitral. Generalmente, en un paciente sano sin alteraciones en la función diastólica, la onda E es mayor que la onda A (E>A). En la alteración de la función diastólica, existe una alteración en la relajación del ventrículo izquierdo, y por tanto en el llenado diastólico, de manera que, el patrón de llenado transmitral E>A tiende a invertirse y la relación E/A es menor a 1.

3.3.2.2 Flujo venoso pulmonar

Para la obtención del patrón de flujo venoso pulmonar se utiliza el doppler pulsado tomándose las medidas en el plano apical de 4 cámaras (Fig 15). Con un volumen de muestreo de 2 a 3 mm. Los registros espectrales se obtienen a

velocidades de barrido de 50 a 100 mm/s al final de la espiración, y las mediciones son un promedio de 3 o más ciclos cardíacos consecutivos.

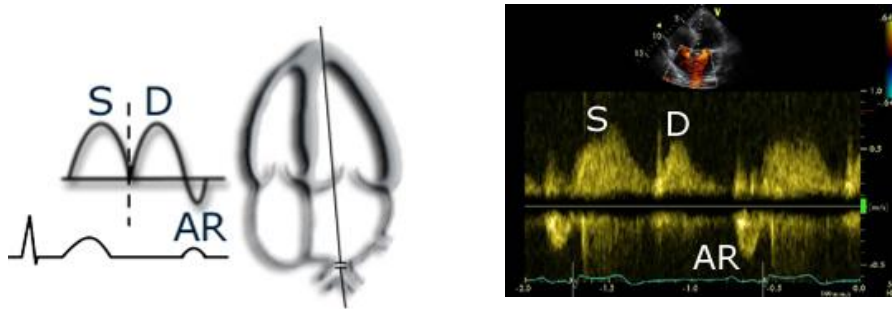


Fig 15. Colocación del doppler pulsado a nivel de las venas pulmonares, b) patrón de llenado del flujo venoso pulmonar (S>D). AR: onda de contracción auricular.

En el flujo venoso pulmonar, vamos a obtener dos ondas, la onda S (pico de velocidad sistólico pulmonar), y la onda D (pico de velocidad diastólica pulmonar). Generalmente en el paciente sano la onda S es mayor a la onda D. En pacientes obesos una de las alteraciones hemodinámicas que se produce es la inversión del flujo venoso pulmonar con alteración del patrón S/D. Harada et al., fue el primero en poner de manifiesto que en pacientes obesos la medición del flujo venoso pulmonar es de utilidad ya que pueden observarse alteraciones a dicho nivel cuando todavía el patrón de flujo transmitral es normal (130).

3.3.2.3 Doppler tisular

Para la obtención de las imágenes con la técnica del doppler tisular se determinan las velocidades de movimiento del anillo mitral desde el plano apical. El volumen de muestreo se ha de colocar no más allá de 1 cm de distancia de la inserción septal y lateral de las valvas mitrales, realizando los ajustes necesarios (usualmente, de 5 a 10 mm) para cubrir el movimiento longitudinal del anillo mitral en sístole y diástole (Fig 16).

La escala de velocidad ha de ser de aproximadamente 20 cm/s por encima y por debajo de la línea basal de velocidad cero. Las imágenes se deben tomar con una angulación mínima (<math><20^\circ</math>) entre el rayo de ultrasonido y el plano de motilidad cardíaca. Los registros espectrales se obtienen a una velocidad de barrido de 50 a 100 mm/s al final de la espiración, y las mediciones son un promedio de 3 o más ciclos cardíacos consecutivos (131).



Fig 16. Colocación del doppler tisular a nivel del septo lateral del anillo mitral, b) patrón de movimiento anillo mitral ($E' > A'$). S: Onda sistólica.

Del estudio del doppler tisular se obtiene principalmente la onda E' medial y E' lateral, y de la media de las dos se obtiene la E' que junto a la velocidad de la onda E mitral se emplea para predecir las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (132-134).

3.3.3 Parámetros ecocardiográficos de función diastólica

3.3.3.1 Dependientes de la carga

Para la evaluación de la función diastólica, clásicamente se han utilizado los parámetros obtenidos mediante las mediciones del flujo mitral y del flujo venoso pulmonar que incluyen:

- Velocidad pico de llenado diastólico temprano (onda E)
- Velocidad pico de llenado diastólico tardío (onda A)
- La relación o cociente E/A
- El tiempo de desaceleración (T_{podes}) del flujo de llenado diastólico temprano.
- TRIV, el cual se calcula colocando el cursor del Doppler continuo en el tracto de salida del VI para visualizar simultáneamente el final de la eyección aórtica y el inicio del flujo mitral.
- Velocidad de flujo en venas pulmonares en sístole (PVs)
- Velocidad de flujo en venas pulmonares en diástole (PVD)

Una de las alteraciones hemodinámicas del paciente obeso, es el aumento de la precarga por aumento del volumen sanguíneo total, lo que provocaría un aumento del llenado diastólico tardío. Estas alteraciones clínicas a nivel ecocardiográfico se traducen en un aumento de la onda A con respecto a la onda E, e incluso modificación del patrón de llenado transmitral, de manera que la onda A sea mayor a la onda E ($A > E$), y por tanto una relación $E/A < 1$, así como una disminución del T_{podec} y aumento del TRIV (49, 135). En cuanto al patrón de flujo en venas pulmonares, en el paciente obeso es característica la disminución del flujo venoso diastólico (onda D) (130, 136-138).

3.3.3.2 Parámetros independientes de la carga hemodinámica

El doppler tisular es una técnica emergente que modifica el doppler convencional para medir la velocidad del miocardio en la sístole y la diástole. Ha demostrado ser más sensible para detectar disfunción ventricular diastólica subclínica en diversas patologías entre las que se incluye la obesidad con parámetros de función sistólica ventricular normal. Se considera actualmente la técnica ecocardiográfica más sensible, estando además muy fácilmente disponible para la evaluación de la función diastólica del ventrículo izquierdo.

Con el empleo del doppler tisular se puede estudiar la motilidad del anillo mitral obteniéndose los siguientes parámetros:

- Velocidad de movimiento del anillo mitral a nivel del septo lateral (E' lateral).
- Velocidad de movimiento del anillo mitral a nivel septo medial (E' medial).
- E' : media de la velocidad de movimiento del anillo mitral a nivel medial y lateral.
- Cociente E/E' : relación de la velocidad de flujo mitral E con E' de Doppler tisular (media del E' lateral y E' medial)

Los determinantes hemodinámicos de la velocidad E' incluyen la relajación del ventrículo izquierdo, la precarga y la función sistólica. Se ha observado una asociación significativa entre E' y la relajación del ventrículo izquierdo en estudios realizados en animales (139, 140) y humanos (115, 134, 141, 142).

En el paciente obeso, debido al estado proinflamatorio crónico y al aumento de la lipotoxicidad a nivel de las fibras miocárdicas, se produce una fibrosis cardiaca progresiva, que ecocardiográficamente se traduce en una menor velocidad de movimiento del anillo mitral que en los sujetos sanos, de ahí que en pacientes obesos se objetive una disminución de E' .

El cociente E/E' (velocidad de flujo mitral E en relación con la velocidad de la pared ventricular a nivel del anillo mitral E') se ha mostrado útil como predictor de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (132-134), ya que se ha demostrado en diversos estudios que los pacientes obesos muestran un aumento del cociente E/E' con respecto a pacientes sanos.

II. JUSTIFICACIÓN

II. JUSTIFICACIÓN

La obesidad se caracteriza por un estado inflamatorio de bajo grado que produce alteraciones metabólicas y hemodinámicas a nivel sistémico. El conjunto de alteraciones cardíacas producidas por la obesidad, es lo que se conoce como “cardiomiopatía de la obesidad”. En adultos los mecanismos de la remodelación cardíaca en el contexto de la obesidad son complejos (46) y dada la prevalencia de los trastornos comórbidos y las variables de confusión concomitantes con la obesidad es dificultoso caracterizar la cardiomiopatía propiamente debida a la obesidad (45).

Existen cambios subclínicos tanto en la estructura como en la función (sistólica y diastólica) que se producen en el ventrículo izquierdo de los pacientes adultos obesos (143, 144). Es más, se ha demostrado que existe disfunción tanto sistólica como diastólica secundaria a la obesidad, asociada con HTA y síndrome metabólico, que se dan comúnmente en adultos con obesidad mórbida de larga evolución.

Éste es un dato contrastado y muy estudiado en adultos, pero no así en paciente pediátricos (145). En este sentido, los estudios en niños representan una gran ventaja porque es una población generalmente libre de comorbilidades y por tanto de factores de confusión (44, 146). En niños se ha asociado la cardiomiopatía de la obesidad a la presencia de HTA pero no con otros factores. La detección precoz de la HVI y disfunción diastólica en la población obesa puede ser útil para conocer la progresión de los cambios cardíacos que pueden conducir en la edad adulta a la insuficiencia cardíaca (25).

Las causas de las alteraciones cardíacas secundarias a la obesidad no están totalmente establecidas, aunque se han implicado la sobrecarga crónica de volumen, la resistencia insulínica, cambios autonómicos y trastornos metabólicos locales como el aumento de estrés oxidativo y daño endotelial a nivel del músculo cardíaco (6, 25, 137, 138, 147, 148).

En el presente estudio nos proponemos valorar la influencia de la obesidad pediátrica con la alteración de los parámetros ecocardiográficos precoces como son la HVI y la alteración de parámetros ecocardiográficos de función diastólica en niños obesos sin HTA y su relación con los parámetros de riesgo cardiovascular clásicos, así como los nuevos marcadores de riesgo cardiovascular emergentes, el estrés oxidativo y el daño endotelial.

Con este fin, hemos determinado los parámetros estándar de ecocardiografía y doppler tisular valorando su relación con los valores antropométricos, los factores de riesgo metabólicos y parámetros de inflamación, daño endotelial y

Justificación

estrés oxidativo tanto en niños obesos como en niños con peso normal con valores de tensión arterial normal.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

Diversos trabajos en adultos demuestran la existencia de una HVI y alteración de la función diastólica en adultos obesos. La obesidad junto con los factores de riesgo cardiovascular que se asocian en pacientes adultos produce estas alteraciones cardíacas que a medio o largo plazo producen complicaciones cardíacas. En los pacientes adultos la HTA es uno de los factores predominantes que provocan alteración a nivel cardíaco, sin embargo, se han objetivado alteraciones cardíacas en pacientes adultos sin HTA secundarias a la obesidad y al conjunto de alteraciones tanto hemodinámicas como metabólicas que tienen lugar en estos pacientes.

A consecuencia del incremento de tejido adiposo hay un aumento en la producción de mediadores proinflamatorios y factores de inflamación secretados por los adipocitos y macrófagos a nivel miocárdico. Por ello, en las alteraciones ecocardiográficas precoces puede estar involucrado el estrés oxidativo y el daño endotelial propio del paciente obeso.

En niños obesos se dispone de menos datos acerca de esta hipertrofia y función diastólica del ventrículo izquierdo, pero es la población ideal para el estudio de los efectos de la obesidad “per se” a nivel cardíaco, ya que este grupo de población está libre de factores de confusión como son las medicaciones, otras enfermedades o el tabaquismo. Las alteraciones cardíacas en los pacientes pediátricos pueden estar en relación con diversos factores de adiposidad y de riesgo cardiovascular, pudiendo todo ello incrementar la comorbilidad a largo plazo.

Estudios en pacientes pediátricos ponen de manifiesto, que ya en edades tempranas de la vida se producen alteraciones cardíacas, principalmente un aumento de la MVI y una alteración en los parámetros de función diastólica. Las causas de las alteraciones cardíacas en la población pediátrica no están del todo claras, pero se postula que estén implicados en ellas, tanto factores hemodinámicos como alteraciones metabólicas como la resistencia insulínica, el aumento de parámetros inflamatorios, así como el estrés oxidativo y el daño endotelial propios del estado obeso.

De ahí que propongamos la siguiente hipótesis: Existe relación entre alteraciones cardíacas precoces con los factores de riesgo cardiovascular, parámetros de estrés oxidativo y de daño endotelial en los pacientes obesos sin HTA.

2. OBJETIVO PRINCIPAL

Comprobar si existe relación entre los parámetros ecocardiográficos de HVI y de función diastólica del ventrículo izquierdo, con el grado de obesidad, factores de riesgo cardiovascular, de estrés oxidativo y de disfunción endotelial en pacientes pediátricos obesos.

3. OBJETIVOS

1. Valorar las medidas antropométricas: Peso, altura, IMC: peso/talla², perímetro relativo de la cintura y porcentaje de masa grasa.
2. Analizar los marcadores de riesgo cardiovascular clásicos: dislipemia, HTA, intolerancia hidrogenocarbonada.
3. Analizar los nuevos marcadores de riesgo cardiovascular emergentes: PCR ultrasensible, homocisteína y ácido úrico.
4. Valorar el estrés oxidativo mediante la determinación del 8-isoprostano.
5. Valorar la disfunción endotelial mediante la determinación de la molécula de adhesión como la VCAM-1.
6. Analizar los parámetros ecocardiográficos indicativos de HVI.
7. Analizar la función diastólica mediante ecocardiografía.
8. Identificar qué cambios cardiacos se asocian con mayor sensibilidad y especificidad con la obesidad en edades tempranas de la vida.
9. Correlacionar los cambios cardiacos identificados mediante ecocardiografía con los factores de riesgo cardiovascular y con los parámetros analíticos de estrés oxidativo y disfunción endotelial.
10. Identificar el patrón geométrico cardíaco más frecuente en nuestro grupo de población.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO

1.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional de casos y controles realizado en niños y niñas, con edades comprendidas entre 6 y 16 años. El reclutamiento se realizó en los pacientes que acudieron a consultas de atención primaria y a consultas externas de gastroenterología y nutrición para estudio y tratamiento de obesidad, siendo seleccionados aquellos que cumplieron los criterios de inclusión y cuyos padres accedieron a participar en el estudio. Se programó una fecha para la realización de la analítica y la ecocardiografía.

En la primera visita a todos los niños incluidos en el estudio se les asignó un código para guardar la confidencialidad y se les realizó una historia clínica completa, recogiendo los datos personales como la fecha de nacimiento, la edad y sexo.

1.2. SUJETOS DE ESTUDIO

Se incluyeron en el estudio a 150 sujetos: 100 pacientes obesos y 50 niños no obesos (controles), de los cuales tras realizar la antropometría con la toma de la tensión arterial y la ecocardiografía se excluyeron a 12 pacientes del grupo de los obesos, y 8 controles. Hubo 3 pacientes del grupo de los obesos que tras la realización de la ecocardiografía, decidieron no continuar el estudio. 5 pacientes, 3 de ellos obesos y 2 normopeso presentaron anomalías morfológicas en el estudio ecocardiográfico (3 de ellos una comunicación interauricular y 2 de ellos tabique interauricular aneurismático). 12 pacientes que mostraron valores elevados de tensión arterial (6 pacientes del grupo de los obesos y 6 pacientes del grupo control), quedando conformada la muestra en 88 niños obesos (38 varones y 40 mujeres) y 42 niños de peso normal (21 varones, 21 mujeres).

La muestra quedó conformada por 88 casos y 42 controles.

La población diana del estudio es la población pediátrica de nuestra área de salud.

El diagnóstico de obesidad se definió según la International Obesity Task Force (IOTF) como aquellos pacientes con percentil de IMC superior a 95 para su edad y sexo. Los puntos de corte del IMC para establecer la obesidad infantil específicos para cada edad y sexo, se extrajeron según las tablas y recomendaciones de la OMS. Los valores de z-IMC para ambos sexos de 1

corresponden a 25,4 kg / m² para varones y 25,0 kg / m² para mujeres que son los equivalentes al punto de corte para sobrepeso utilizado en los adultos (> 25,0 kg / m²), mientras que el valor de z-IMC > 2 (29,7 kg / m² para ambos sexos) es similar al punto de corte utilizado en adultos para la obesidad (> 30,0 kg/m²) (149-151). Se consideraron normales los pacientes que tuvieron puntuación de z-IMC entre -1 y +1.

A los participantes se les clasificó en función de la puntuación z-IMC, se consideró niños normales:

- El grupo control fue definido como pacientes con puntuación z-IMC entre -1 y +1 que quedó conformada por 42 niños

Los casos fueron definidos como pacientes con puntuación z-IMC > 2 y lo conformaron 88 niños. Este grupo se dividió en función de la gravedad de la obesidad:

- Grupo de niños moderadamente obesos, con puntuación de z-IMC entre 2 y 4. Quedó conformada por 49 niños.
- Grupo de niños extremadamente obesos, con puntuación de z -IMC > 4. Quedó conformada por 39 niños.

Los pacientes han sido asignados por muestreo consecutivo a cada uno de los grupos en función del IMC.

1.2.1 Criterios de selección

1.2.1.1 Criterios de inclusión de casos

- Pacientes que cumplan criterios de obesidad según la IOTF, y tengan un IMC superior a dos desviaciones estándar según las tablas de referencia de las OMS (152).
- Edad de 6 hasta los 16 años de edad de ambos géneros.
- Pacientes en los que su obesidad no se pueda explicar por síndromes genéticos y/o endocrinopatías.

- Pacientes que acudan a las revisiones en consultas externas de gastroenterología y nutrición del Hospital Dr. Peset, y por tanto, se les pueda realizar las pruebas complementarias, tanto la extracción analítica como la ecocardiografía.
- Pacientes que acepten participar firmando el consentimiento informado.

1.2.1.2 Criterios de exclusión de casos

- Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión.
- Pacientes que tengan una enfermedad de base que pueda explicar la obesidad del paciente.
- Pacientes con HTA demostrada en las tomas de tensión arterial realizadas en la exploración clínica.
- Pacientes con cardiopatía congénita, o alteración cardiaca que pueda alterar la MVI y/o la función diastólica.
- Paciente con enfermedad de base que pueda influir en los marcadores de riesgo cardiovascular y de estrés oxidativo.

1.2.1.3 Criterios de inclusión de controles

El grupo control estará constituido por niños/as sanos que acuden a la consulta de Atención Primaria para controles de salud con puntuación z-IMC comprendida entre -1 y +1 y que acepten participar en el estudio.

- Niños/as de ambos sexos sanos de edades comprendidas entre los 6-16 años sanos que no presenten cardiopatía congénita, ni ninguna enfermedad de base que pueda alterar tanto las pruebas analíticas como ecocardiográficas.
- Consentimiento firmado para su inclusión por los padres y/o tutores.

1.2.1.4 Criterios de exclusión de controles

- Pacientes que los padres que no estén de acuerdo o no hayan firmado el consentimiento informado.
- Pacientes con cardiopatía congénita, o alteración cardíaca que pueda alterar la MVI y/o la función diastólica.
- Paciente con enfermedad de base que pueda influir en los marcadores de riesgo cardiovascular y de estrés oxidativo.
- Pacientes con HTA.

1.3 TAMAÑO MUESTRAL

Nuestra intención ha sido evaluar si existe una alteración en los patrones ecocardiográficos de HVI y de función diastólica en relación con la obesidad y los marcadores de riesgo cardiovascular, de daño endotelial y de estrés oxidativo.

Dado lo novedoso del estudio, todavía no hay estudios que especifiquen cuál es la incidencia de HVI y la alteración de función diastólica en niños obesos, y no hemos encontrado estudios en niños que relacionen marcadores analíticos con HVI y disfunción diastólica, de ahí que no tenemos una incidencia real para poder calcular de forma fiable y real el tamaño muestral.

Por tanto, el tamaño muestral lo vamos a obtener, basándonos en el tamaño muestral de estudios previos en los que se ha evaluado la MVI. El tamaño muestral en estudios prospectivos previos tiene una media de 75 casos y 35 controles (Tabla 2). Por lo tanto consideramos que un tamaño muestral de 80 casos y 40 controles es razonable para comprobar la hipótesis.

	n	mujer	edad	n	mujer	edad	MVI	Dimensiones VI
Harada 2001 (132)	21	No	10.3	98	No	10.9	↑	↑
Chinali 2006 (10)	223	65%	17.7	114	39%	16.8	↑	↑
Di salvo 2006 (50)	150	56%	12.0	150	56%	12.0	↑	↑
Sharpe 2006 (11)	28	50%	12.4	15	47%	13.3	↑	↔
Yu 2006 (163)	22	27%	13.4	18	39%	13.4	↑	↑
Lorch 2007 (173)	33	24%	13.3	115	50%	13.9	↔	
Di bonito 2008 (167)	111	52%	10.6	30	50%	10.8	↑	↔
Van Putte 2008 (168)	49	55%	11.2	45	51%	11.5	↑	↑
Mehta 2009 (131)	17	24%	13.3	32	41%	13.3	↑	↑
Schuster 2009 (170)	18	0%	11.6	17	0%	11.6	↑	↑
Ozdemir 2010 (148)	106	44%	11.4	62	42%	11.8	↑	↑
Atabek 2011 (171)	208	57%	11.9	50	48%	11.4	↑	
Dhuper 2011 (140)	213	50%	13.8	130	39%	13.8	↑	↑
Saltjerl 2011 (172)	30	60%	13.3	42	40%	13.9	↑	↑
Harris 2012 (164)	61	44%	13.8	55	60%	13.8	↑	
Koopman 2012 (165)	21	19%	14.2	27	19%	13.9	↑	↑
Ozcetin 2012 (174)	42	57%	10.1	36	61%	9.8	↔	↑

Tabla 2. Estudios previos sobre efecto de la obesidad y alteraciones cardiacas. Tomado de Cote (155).

1.4 REQUERIMIENTOS ÉTICOS

El presente estudio fue valorado por el comité de ética del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia a fecha del 28 de septiembre del 2012, aprobando dicho estudio. Código CEIC 75/12.

1.5 VARIABLES ESTUDIADAS

1.5.1 Variables antropométricas

A todos los niños incluidos en el estudio se les realizó una exploración clínica exhaustiva que incluyó una valoración del estadio puberal según Tanner. Se tomaron los parámetros antropométricos que incluyen:

- Peso (kgs): Se tomó en ropa interior y con diferencia mínima de 10 gramos. Modelo BC-418MA, Tanita Europe BV, Hoofddorp, The Netherlands.
- Altura (cms): Se tomó en un tallímetro de pared con diferencia mínima de 1 mm. Modelo Holtain limited, Crymych dyfed. Reino Unido.
- IMC: calculado como peso/altura².
- Perímetro cintura (cms).
- Perímetro relativo de la cintura calculado como la relación entre el perímetro de cintura del paciente y el percentil 50 de perímetro de cintura para sexo y edad.
- Perímetro de cadera
- Relación cintura/altura

Para la medición del perímetro de cintura y su perímetro relativo se utilizó una cinta métrica de la marca Holtain LDT, flexible e inextensible, con un ancho no mayor de 5 milímetros y una apreciación de 1 milímetro

- Porcentaje de grasa corporal (%): se evaluó por impedancia bioeléctrica (Modelo BC-418MA, Tanita Europe BV, Hoofddorp, The Netherlands).
- Tensión arterial sistólica (mmHg)
- Tensión arterial diastólica (mmHg)
- Tensión arterial media (mmHg): (Presión Diastólica x 2 + Presión sistólica)/3
- Presión de pulso (mmHg): TA sistólica – TA diastólica

Para la toma de la tensión arterial se utilizó un esfigmomanómetro (Dinamp 200; GE medical Systems Information Technologies, Inc., Milwaukee, WI, USA) y se expresó en puntuación z de acuerdo con las tablas de la Task Force (152). La toma de la tensión arterial se realizó con el paciente sentado en un ambiente tranquilo, en el brazo derecho y se utilizó la media de tres mediciones.

1.5.2 Variables analíticas

Las muestras sanguíneas se extrajeron por la mañana con al menos 12 horas de ayuno. Todos los parámetros se determinaron en el laboratorio de análisis clínicos del hospital Dr. Peset.

Se consideraron marcadores de riesgo metabólico clásicos:

- Glucosa (mg/dL).
- Triglicéridos (TG) (mg/dL).
- HDL-Colesterol (mg/dL).
- Se evaluó la relación entre TG y HDL como índice aterogénico.

Estos tres parámetros fueron medidos mediante métodos directos (Aeroset System®; Abbott Clinical Chemistry, Wiesbaden, Germany)

Además para la valoración del metabolismo hidrocarbonado, se consideraron:

- Insulina (microUI/mL): fue medida por inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (Aeroset System and Architect c8000 Abbott Clinical Chemistry, Wiesbaden, Germany)
- Como índice de insulinoresistencia se determinó el Índice HOMA-IR: $\text{insulina (microUI/ml)} \times \text{glucemia (mg/dL)} / 405$.

Se analizaron otros marcadores de riesgo cardiovascular emergentes:

- Apolipoproteína A1(Apo A1) (mg/dL).
- Ácido úrico (mg/dL).
- GGT (UI/L).

Estos tres parámetros fueron medidos mediante métodos directos (Aeroset System®; Abbott Clinical Chemistry, Wiesbaden, Germany).

- Homocisteína (mmol/L): fue medida por inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (Aeroset System and Architect c8000 Abbott Clinical Chemistry, Wiesbaden, Germany)
- PCR ultrasensible (g/dL): fue medida por nefelometría cinética (Image Nephelometer, Beckman Coulter Inc. Brea. CA, USA)
- Proteína fijadora del retinol (RBP4) (mg/dL): se determinó por nefelometría (Dade Behring Inc, Marburg, Germany).

Otros parámetros analíticos que se determinaron fueron:

- Proteínas totales (g/dL).
- Albúmina (g/dL).
- Fósforo (mg/dL).
- Calcio (mg/dL).
- Hierro (mcg/dL).

Estos cinco parámetros fueron medidos mediante métodos directos (Aeroset System®; Abbott Clinical Chemistry, Wiesbaden, Germany)

Los marcadores de estrés oxidativo y daño endotelial se determinaron en muestras de plasma, que se obtuvieron de forma concomitante con la analítica rutinaria para evitar otra extracción sanguínea innecesaria, y posteriormente se procesaron inmediatamente a la extracción (centrifugación a 600 x g durante 10 minutos), y se almacenaron en pequeñas alícuotas (500 microlitros) a – 80 °C hasta su análisis.

Como marcador de estrés oxidativo se determinó:

- 8-isoprostano (pg/mL): Se utilizó la técnica ELISA con el siguiente kit (STAT-8-isoprostane EIA kit, Cayman Chemical Company, Ann Arbor, Michigan, USA).

Como marcador de daño endotelial se determinó:

- VCAM-1 (ng/mL) (Molécula de adhesión vascular celular). Para su determinación utilizamos la técnica kit ELISA (ab46118, Abcam Inc, Cambridge, USA).

Las lecturas de las placas de ELISA se realizaron en el espectrofotómetro de ELISA VICTOR X3 multilabel 2030 reader de Perkin Elmer (Waltham, Massachusetts 02451 USA).

1.5.3 Procedimientos ecocardiográficos.

A cada paciente incluido en el estudio se le hizo una ecocardiografía, realizada por el pediatra junto a un cardiólogo experimentado (M.T) del servicio de cardiología del Hospital Dr. Peset. Todos los sujetos fueron examinados en posición de decúbito lateral izquierdo por el mismo observador en las mismas condiciones (luz apagada y sin ruido ambiental) y en la misma franja horaria (16.00-20.00 horas). Se utilizó un ecógrafo modelo iE33 Phillips (Andover, Massachusetts, EEUU), equipado con un transductor S4, con registro de electrocardiograma simultáneo. Se realizó un estudio ecocardiográfico completo para descartar cardiopatía congénita, valorando los siguientes planos siempre en el mismo orden: subcostal, apical, paraesternal eje largo, paraesternal eje corto y supraesternal.

1.5.3.1 Masa Ventricular Izquierda

La evaluación de la MVI, se obtuvo en el plano paraesternal eje largo según las recomendaciones de la sociedad americana de ecocardiografía (67). Fig 17

En cada paciente las medidas ecocardiográficas se han realizado con ecocardiografía en modo-M determinando:

- Septo interventricular (SIV), fue medido como la distancia entre la superficie del ventrículo derecho y el borde principal de la superficie del septo del ventrículo izquierdo, tanto al final de la sístole (SIVs), como al final de la diástole (SIVd)
- Diámetro del ventrículo izquierdo al final de la sístole (DIVIs) y al final de la diástole (DIVId), fue medido como la distancia entre la superficie del borde principal del septo del ventrículo izquierdo y el borde medial de la pared posterior del ventrículo izquierdo.
- Pared posterior al final de la sístole (PPs) y al final de la diástole (PPd). A nivel del eje menor del ventrículo izquierdo, aproximadamente a nivel de las valvas de la válvula mitral.

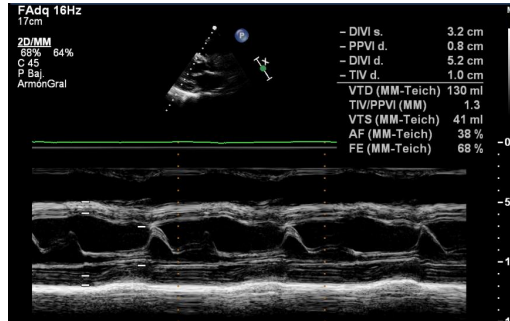


Fig 17. Mediciones en modo M de DIVIs, PPd, DIVId y SIVd para el cálculo de la MVI.

La MVI se calculó a partir de la fórmula de Devereux validada por la sociedad europeo-americana (ASE) (67, 154)

$$MVI = 0.8 (1.04 ((DIVId + PPd + SIVd)^3 - (DIVId)^3)) + 0,6 \text{ g.}$$

Posteriormente, la MVI se relacionó con la altura^{2,7} obteniendo el índice de MVI (MVIi).

El grosor relativo de la pared (GRPP) se calculó siguiendo la siguiente fórmula:

$$GRPP = 2 \times PPd / DIVId$$

Donde PPd es el pared posterior al final de la diástole y DIVId es el diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole. Posteriormente, el grosor relativo de la pared posterior se normalizó para la edad (GRPPE) mediante la siguiente ecuación (10):

$$GRPPE = GRPP - 0,005 \times (\text{edad} - 10)$$

El GRPPE tiene importancia ya que es uno de los dos factores en que nos basamos para la clasificación de la geometría cardiaca. De manera que el valor que representa el percentil 95 en pacientes pediátricos del GRPPE es de 0,42 (83, 95).

La fracción de eyección se calculó como la diferencia de volumen del ventrículo izquierdo entre la sístole y la diástole usando la ecuación de Simpson modificada.

Fracción de eyección = $(\text{Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo} - \text{Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo}) / \text{Volumen Telediastólico del ventrículo izquierdo} \times 100$

1.5.3.2 Patrón de llenado mitral.

Para la evaluación de la función diastólica y obtención de las velocidades de flujo mitral se ha utilizado el Doppler pulsado en el plano apical de 4 cámaras (133).

Antes de la aplicación del doppler pulsado para asegurar la obtención de las velocidades máximas, las velocidades pico de la onda E (diastólica temprana) y la onda A (diastólica tardía) se han evaluado inicialmente con Doppler continuo. Posteriormente se realiza el doppler pulsado con un volumen de muestra de 1 a 3 mm, colocándolo entre los extremos de las valvas de la válvula mitral durante la diástole, para registrar un perfil de velocidad bien definido (Figura 2). Los registros de la velocidad del flujo mitral espectral se han obtenido inicialmente a velocidades de barrido de 25 a 50 mm/s para la determinación de la variación respiratoria de las velocidades de flujo.

Se han obtenido las siguientes ondas de llenado mitral (Fig 18a):

- La velocidad máxima de la onda de llenado precoz transmitral (onda E),
- La velocidad máxima de llenado transmitral tardío (onda A)
- La relación E/A.
- TRIV, definido como el intervalo de tiempo que ocurre entre el final del flujo sistólico de salida y el inicio de la onda E transmitral.
- Tiempo de deceleración de la onda E (Tpodes), que es el tiempo transcurrido entre el pico máximo de onda E y el inicio de la onda A.

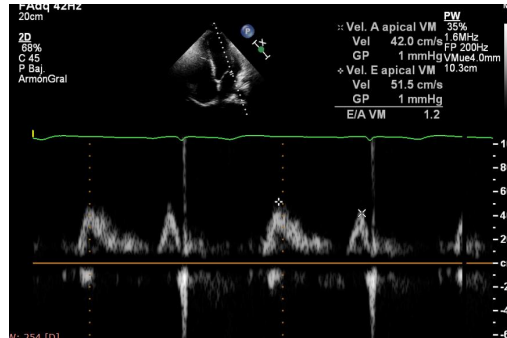


Fig 18. a) Imagen de doppler pulsado donde se visualizan la onda de llenado transmitral (onda E y onda A).

1.5.3.3 Flujo venoso pulmonar

Se ha realizado la medición del flujo sanguíneo en las venas pulmonares mediante el doppler pulsado (Fig 18b). Se han obtenido los siguientes parámetros:

- Flujo venoso pulmonar en sístole (PVs): Velocidad máxima de flujo que ocurre desde el cierre de la válvula mitral hasta su apertura
- Flujo venoso pulmonar en diástole (PVd): Velocidad máxima de flujo que ocurre desde la apertura de la válvula mitral hasta después de la inscripción de la onda P en el electrocardiograma

Las imágenes del flujo venoso pulmonar han sido tomadas en la vista apical 4 cámaras con un volumen de muestreo de 2 a 3 mm colocado a > 0,5 cm dentro de la vena pulmonar. Los registros espectrales han sido obtenidos a velocidades de barrido de 50 a 100 mm/s al final de la espiración, y las mediciones son un promedio de 3 o más ciclos cardíacos consecutivos. (Fig 19)

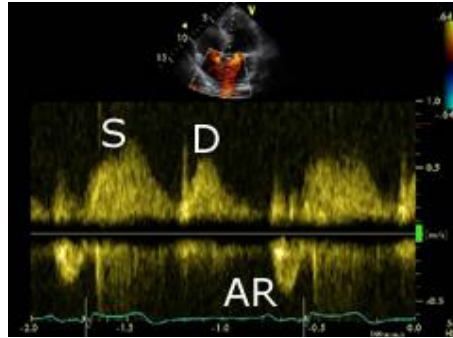


Fig 19. Onda sistólica (S) y diastólica (D) de flujo venoso pulmonar. AR: Onda de contracción auricular

1.5.3.4 Doppler tisular

Las imágenes obtenidas con la técnica del doppler tisular se han obtenido desde el plano apical, colocando el Doppler pulsado a nivel de la inserción del anillo mitral con la pared del ventrículo.

El volumen de muestreo que representa el punto concreto donde se va a medir la velocidad de movimiento del anillo mitral (Fig. 20) se posicionó no más allá de 1 cm de distancia de inserción septal y lateral de las valvas mitrales, realizando los ajustes necesarios (usualmente, de 5 a 10 mm) para cubrir el movimiento longitudinal del anillo mitral en sístole y diástole.

Los registros espectrales han sido obtenidos a una velocidad de barrido de 50 a 100 mm/s al final de la espiración, y las mediciones son un promedio de 3 o más ciclos cardíacos consecutivo. (Fig. 20)

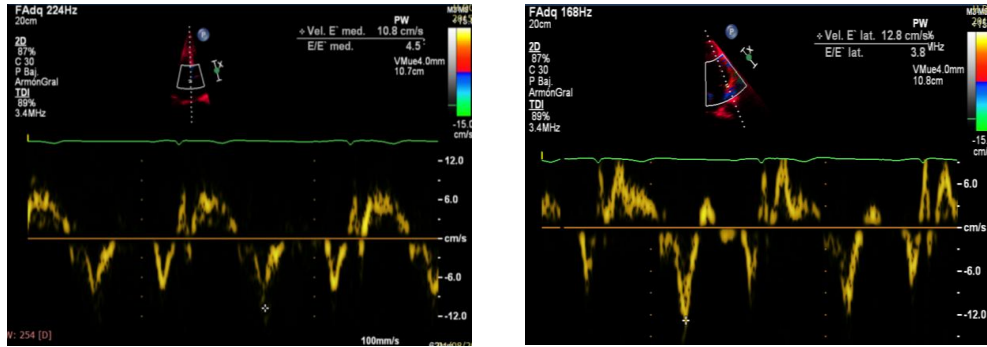


Fig 20. Doppler tisular pulsado. A) E´ medial: Volumen de muestreo colocado a nivel de la inserción del anillo mitral con el septo interventricular. B) E´lateral: volumen de muestreo colocado a nivel de la inserción del anillo mitral con la pared lateral del ventrículo izquierdo.

De esta forma se obtiene tanto la onda E´ medial (cuando colocamos el volumen de muestreo a nivel de la inserción del anillo mitral con el septo interventricular Fig. 20a) como la E´ lateral (cuando colocamos el volumen de muestreo a nivel de la inserción del anillo mitral con la pared lateral del ventrículo izquierdo Fig. 20b) calculando la media de ambas, obtenemos el valor de E´.

2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se ha utilizado el programa estadístico SPSS para Windows versión 17.0 (Inc., Chicago USA). El análisis estadístico de los resultados obtenidos en las distintas exploraciones practicadas comprende:

2.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

Los datos cuantitativos se presentan como medias \pm desviaciones estándar y los datos cualitativos mediante porcentajes.

Para comprobar si la variable cuantitativa a estudio sigue una distribución normal, se ha utilizado la prueba Kolmogorov-Smirnov. Los valores de las variables que no se ajustan a una distribución normal se han transformado en logaritmos decimales para su análisis. Se comprobó una distribución no normal

de las siguientes variables: z-IMC, TG, HOMA-IR, homocisteína, PCR ultrasensible, RBP4 y MVII.

2.2 ESTUDIO COMPARATIVO

La comparación entre los grupos del estudio con respecto a las variables cuantitativas clínicas, antropométricas y bioquímicas, parámetros de estrés oxidativo y daño endotelial así como los parámetros ecocardiográficos se ha realizado mediante el análisis de la covarianza o test de ANCOVA, para eliminar la heterogeneidad causada por la edad, sexo y estadio de Tanner. Las comparaciones “post hoc” de las variables fueron realizadas usando el test de menor diferencia significativa o LSD.

2.3 ESTUDIO DE CORRELACIONES Y REGRESIONES

Se realizó un análisis de correlación parcial de Pearson ajustado por edad, sexo y estadio de Tanner para investigar la asociación de los parámetros antropométricos de la obesidad y los marcadores analíticos con los parámetros ecocardiográficos.

Para evaluar la influencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular con la variable ecocardiográfica (E/E') que fue lo que mostró mayor asociación con las variables analíticas se realizó un análisis de regresión múltiple. Se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, z-IMC, PCR ultrasensible, RBP4, Apo A1 y VCAM-1 por ser las variables con mayor significación estadística.

2.4 ESTUDIO DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

Con la finalidad de identificar qué parámetro ecocardiográfica estaba más estrechamente relacionado con la obesidad se recurrió a la metodología de la curva ROC determinando el área bajo la curva (AUC, area under curve). Se consideró un rendimiento moderado al área bajo la curva > 0.75 , un rendimiento regular al área bajo la curva entre $0.6 - 0.75$ y un rendimiento bajo al área bajo la curva entre $0.5 - 0.6$.

Se utilizó la curva ROC (característica operativa del receptor) para calcular la sensibilidad y especificidad de la MVI, del E/E' y de la PVd.

3. CONFIDENCIALIDAD

Toda la información que se ha recogido de los pacientes incluidos en el estudio es estrictamente confidencial y se ha seguido la normativa legal vigente en España (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal y a la Ley 41/2002 de Información al paciente).

4. INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Se les informó a los padres y a los niños en qué consistía el estudio, los beneficios y posibles riesgos, así como todos los pasos a seguir para la toma de muestras y tras comprobar que lo habían comprendido se les solicitó su aceptación. Se seleccionaron para el estudio todos aquellos niños cuyos representantes dieron su consentimiento por escrito y quienes cumplieran con los criterios de inclusión.

El consentimiento informado consta en las historias clínicas de los niños incluidos en el estudio (Anexo III).

V. RESULTADOS

V. RESULTADOS:

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE CASOS Y CONTROLES

Los niños obesos se subdividieron según el z-IMC y la muestra quedó conformada de la siguiente manera:

- Grupo de niños sanos con puntuación de z-IMC entre -1 y +1 (n: 42).
- Grupo de niños moderadamente obesos, con puntuación de z-IMC entre 2 y 4 (n: 49).
- Grupo de niños extremadamente obesos, con puntuación de z -IMC > 4 (n: 39).

Tabla 3. Datos clínicos de los niños incluidos en el estudio agrupados por la puntuación z del índice de masa corporal (z-IMC).

	Normopeso (n = 42)	≥2 z-IMC ≤4 (n = 49)	z-IMC >4 (n = 39)	p [†]
Sexo (niños/niñas)	21/21	29/20	19/20	0.551
Edad (años)	11.1 ± 2.7	11.45 ± 2.4	10.6 ± 3.2	0.353
Estadio Tanner	2.3 ± 1.0	2.6 ± 1.1	2.3 ± 1.40	0.320

IMC: índice de masa corporal.

Valores expresados con la media ± desviación estándar.

[†] ANCOVA ajustado por edad, sexo y estadio Tanner o Test Chi cuadrado.

En la tabla 3 se describen las características generales de los participantes en cada grupo: sexo, edad y estadio Tanner. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en los parámetros estudiados.

2. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANTROPOMÉTRICAS ENTRE LOS TRES GRUPOS

Los resultados obtenidos en la exploración clínica en cuanto a las mediciones antropométricas y a las tomas de la tensión arterial quedan reflejados en la tabla 4.

Tabla 4. Datos clínicos y antropométricos de los niños incluidos en el estudio agrupados según z-IMC.

	Normopeso (n = 42)	≥2 z-IMC ≤4 (n = 49)	z-IMC >4 (n = 39)	p [†]
IMC (kg/m ²)	17.9 ± 2.4 ^{f,e}	26.1 ± 5.4 ^{f,d}	29.1 ± 5.8 ^{e,d}	0.000
Puntuación z-IMC	-0.04 ± 0.05 ^{f,e}	3.06 ± 0.58 ^{f,g}	5.49 ± 1.16 ^{e,g}	0.000
Perímetro cintura (cm)	59.3 ± 1.2 ^{f,e}	77.3 ± 1.1 ^f	81.9 ± 1.3 ^e	0.000
Perímetro cintura relativa (%)	91.1 ± 7.8 ^{f,e}	118.3 ± 12.7 ^{f,b}	125.0 ± 12.8 ^{e,b}	0.000
Perímetro cadera (cm)	74.7 ± 1.3 ^{f,e}	91.6 ± 1.2 ^f	97.5 ± 1.4 ^e	0.000
Relación cintura/altura	0.39 ± 0.01 ^{f,e}	0.52 ± 0.01 ^{f,b}	0.54 ± 0.01 ^{e,b}	0.000
Masa grasa (%)	21.5 ± 5.1 ^{f,e}	33.84 ± 7.0 ^{f,b}	37.4 ± 6.1 ^{e,b}	0.000
TAS (mm Hg)	110 ± 13 ^a	116 ± 12 ^a	114 ± 11	0.040
TAD (mm Hg)	65 ± 11	66 ± 8	67 ± 10	0.281
Puntuación z-TAS	0.17 ± 0.84 ^b	0.74 ± 0.91 ^b	0.81 ± 0.70	0.001
Puntuación z-TAD	-0.21 ± 1.62	0.11 ± 0.77	0.15 ± 0.96	0.394
Presión del pulso (mm Hg)	45.1 ± 10.9	50.3 ± 12.9	46.7 ± 13.8	0.221
Tensión arterial media (mm Hg)	79.7 ± 10.5	82.5 ± 7.9	82.8 ± 8.6	0.103

IMC: índice de masa corporal, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica.

Valores expresados con la media ± desviación estándar.

† ANCOVA ajustado por edad, sexo y estadio Tanner. Valores con la misma letra alfabética son diferentes por el test post hoc: ^ap < 0.05, ^bp < 0.01, ^{c,d}p < 0.001, ^{e,f,g}p < 0.0001.

Hubo diferencia entre el grupo normopeso y el grupo de obesidad moderada y extremadamente obeso para los parámetros IMC, el porcentaje de masa grasa, el perímetro de cintura y cadera, la relación cintura/altura, así como para la masa grasa.

Los parámetros que mostraron diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes moderadamente obesos y extremadamente obesos fueron el perímetro de cintura relativo, la relación cintura/cadera y el porcentaje de masa grasa.

Todos los pacientes del estudio tuvieron valores de tensión arterial sistólica y diastólica por debajo del percentil 90, sin embargo, la presión arterial sistólica, aunque en límites normales, fue más alta en el grupo de obesos con z-IMC entre 2 y 4 con respecto al normopeso, sin mostrar diferencias entre el grupo de obesos y de obesidad extrema. No existieron diferencias entre los tres grupos con respecto a la presión arterial media y la presión de pulso.

3. ESTUDIO COMPARATIVO DE CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS ENTRE LOS TRES GRUPOS

3.1 MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS

Los datos analíticos de los marcadores de riesgo cardiovascular clásicos se resumen en la tabla 5. Se valoraron los TG, el colesterol HDL, la relación TG/HDL como índice aterogénico, la glucosa, insulina y HOMA-IR.

Tabla 5. Marcadores de riesgo cardiovascular clásicos de los niños incluidos en el estudio agrupados por la puntuación z del IMC (z-IMC).

	Normopeso (n = 42)	≥2 z-IMC ≤4 (n = 49)	z-IMC >4 (n = 39)	p [†]
TG (mg/dL)*	61.4 ± 21.7 ^{a,b}	84.2 ± 39.9 ^a	94.6 ± 49.3 ^b	0.001
HDL (mg/dL)	54.2 ± 10.9 ^{c,b}	45.7 ± 7.7 ^c	44.8 ± 11.4 ^b	0.000
TG/HDL	1.17 ± 0.50 ^{c,b}	1.96 ± 1.18 ^c	2.43 ± 1.81 ^b	0.000
Glucosa (mg/dL)	91.7 ± 5.9	93.4 ± 8.3	92.1 ± 5.7	0.518
Insulina (μUI/mL)*	8.1 ± 3.5 ^{b,c}	13.7 ± 8.5 ^b	14.4 ± 5.7 ^c	0.000
HOMA*	1.87 ± 0.88 ^{b,c}	3.20 ± 2.11 ^b	3.3 ± 1.34 ^c	0.000

TG: Triglicéridos, HDL: Lipoproteína de alta densidad, HOMA: Índice HOMA, IMC: índice de masa corporal.

Valores expresados con la media ± desviación estándar.

* Transformaciones logarítmicas.

† ANCOVA ajustado por edad, sexo y estadio Tanner o Test Chi cuadrado. Valores con la misma letra alfabética son diferentes por el test post hoc: ^ap < 0.01, ^{b,c}p < 0.0001.

Se encontró diferencias entre los niños con normopeso y los niños obesos con respecto a TG, HDL, relación TG/HDL, insulina y HOMA-IR, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con obesidad y obesidad extrema.

Es decir, a mayor z-IMC los pacientes mostraron valores más elevados de TG, relación TG/HDL y valores inferiores de HDL. En cuanto al metabolismo hidrocarbonado, a mayor puntuación de z-IMC los pacientes mostraron

mayores valores de insulina y de índice HOMA-IR como marcador de insulinoresistencia.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los niveles de glucosa entre ninguno de los tres grupos.

Por lo tanto estos hallazgos ponen de manifiesto la alteración del metabolismo lipídico e hidrogenado, así como el aumento de marcadores de riesgo cardiovascular que se produce en los pacientes obesos.

3.2 MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EMERGENTES

Los datos analíticos de los marcadores de riesgo cardiovascular emergente de la población estudiada se resumen en la tabla 6. Considerados como tales: La Apo A1, el ácido úrico, la GGT, la homocisteína, la RBP4 y la PCR-us.

Tabla 6. Marcadores de riesgo cardiovascular emergente de los niños incluidos en el estudio agrupados según z-IMC.

	Normopeso (n = 42)	≥2 z-IMC ≤4 (n = 49)	z-IMC >4 (n = 39)	p [†]
Apo A1 (mg/dL)	146 ± 19 ^{b,a}	132 ± 24 ^b	135 ± 24 ^a	0.030
Ácido úrico (mg/dL)	4.0 ± 0.78 ^{b,a}	5.0 ± 1.4 ^a	5.1 ± 1.3 ^b	0.000
GGT (UI/L)*	12.4 ± 2.5 ^{b,c}	15.0 ± 5.7 ^{b,a}	18.3 ± 9.1 ^{c,a}	0.000
Homocisteína (µmol/L)*	6.5 ± 2.0	7.2 ± 2.3	6.7 ± 2.3	0.420
RBP4* (mg/dL)	4.0 ± 0.9 ^{a,b}	4.7 ± 1.5 ^a	4.8 ± 1.3 ^b	0.013
PCR-us (mg/L)*	1.6 ± 5.9 ^{d,e}	3.7 ± 6.4 ^d	3.9 ± 3.6 ^e	0.000

IMC: índice de masa corporal, Apo A1: Apolipoproteína A1, GGT: Gammaglutamil-transpeptidasa, RBP4: proteína fijadora del retinol, PCR-us: Proteína C reactiva ultrasensible.

Valores expresados con la media ± desviación estándar.

* Transformaciones logarítmicas.

† ANCOVA ajustado por edad, sexo y estadio Tanner o Test Chi cuadrado. Valores con la misma letra alfabética son diferentes por el test post hoc: ^ap < 0.05, ^bp < 0.01, ^cp < 0.001, ^{d,e}p < 0.0001.

Los parámetros como la Apo A1, el ácido úrico, la GGT, la RBP4 y la PCR-us mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de normopeso y el de obesidad moderada y obesidad extrema. Estos parámetros muestran diferencias entre el grupo normopeso y los dos grupos de obesos, siendo la GGT el único parámetro que muestra diferencias entre el grupo de obesidad con z-IMC entre 2 y 4, y el de obesidad extrema (z-IMC >4).

El único marcador de riesgo cardiovascular que no mostró diferencias estadísticamente significativas para ningún grupo fue la homocisteína.

Los pacientes obesos con respecto al grupo de pacientes con peso normal muestran valores más elevados de ácido úrico, GGT, RBP4 y PCR-us pudiendo asociar la obesidad con aumento de factores de riesgo cardiovascular emergentes. A mayor valor de z-IMC, valores menores de ApoA1 lo que sugiere el papel protector de esta proteína para el desarrollo de eventos cardiovasculares en la edad adulta.

3.3 OTROS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Los datos analíticos de otros parámetros bioquímicos estudiados se resume en la tabla 7.

Tabla 7. Otros parámetros bioquímicos de los niños incluidos en el estudio agrupados según z-IMC.

	Normopeso (n = 42)	≥2 z-IMC ≤4 (n = 49)	z-IMC >4 (n = 39)	p [†]
Proteínas totales (g/dL)	7.1 ± 0.4 ^c	7.4 ± 0.61	7.4 ± 0.4 ^c	0.050
Albumina (g/dL)	4.1 ± 0.27	4.2 ± 0.43	4.3 ± 1.03	0.709
Fósforo (mg/dL)	4.6 ± 0.5	4.7 ± 0.8	4.5 ± 0.6	0.214
Calcio (mg/dL)	9.8 ± 0.3	10.0 ± 0.9	9.8 ± 0.8	0.616
Hierro (µg/dL)	85.8 ± 28.0 ^c	77.9 ± 33.2	67.8 ± 18.3 ^c	0.031

IMC: índice de masa corporal.

Valores expresados con la media ± desviación estándar.

[†] ANCOVA ajustado por edad, sexo y estadio Tanner. Valores con la misma letra alfabética son diferentes por el test post hoc: ^ap < 0.01, ^bp < 0.001^cp < 0.0001.

Las proteínas totales y el hierro fueron los únicos parámetros que mostraron diferencias únicamente entre el grupo normopeso y el de obesidad extrema (puntuación z-IMC > 4), encontrándose valores más bajos del hierro en el grupo con obesidad extrema.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los valores de albumina, fósforo y calcio.

A mayor puntuación de z-IMC, los pacientes mostraron valores más elevados de proteínas totales lo que puede sugerir un exceso de ingesta proteica en la dieta de estos pacientes, y valores más bajos de hierro sérico sugiriendo una baja ingesta de hierro en la alimentación de estos pacientes.

3.4 MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO Y DAÑO ENDOTELIAL

Los valores de marcadores de estrés oxidativo y daño endotelial de los pacientes de nuestro estudio se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. Parámetros de estrés oxidativo y daño endotelial de los niños incluidos en el estudio agrupados según z-IMC.

	Normopeso (n = 42)	≥2 z-IMC ≤4 (n = 49)	z-IMC >4 (n = 39)	p [†]
8-isoprostano (pg/mL)	34.6 ± 2.6 ^{b,c}	38.2 ± 1.1 ^b	40.3 ± 4.1 ^c	0.001
VCAM-1 (ng/mL)	64.5 ± 3.7 ^a	65.2 ± 4.7	66.7 ± 4.1 ^a	0.031

VCAM-1: Molécula de adhesión vascular celular 1.

[†] ANCOVA ajustado por edad, sexo y estadio Tanner o Test Chi cuadrado. Valores con la misma letra alfabética son diferentes por el test post hoc: ^ap < 0.05, ^bp < 0.01, ^cp < 0.001

El 8 isoprostano mostró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo normopeso con respecto a los pacientes con obesidad tanto con puntuación z-IMC entre 2 y 4 y obesidad extrema (z-IMC >4), sin encontrar diferencias significativas entre los dos grupos de obesos.

El estado obeso produce una inflamación de bajo grado a nivel sistémico que provoca cambios metabólicos, así como un aumento de marcadores de estrés oxidativo como por ejemplo el 8-isoprostano.

El VCAM-1 por el contrario mostró diferencias únicamente entre el grupo de normopeso y el grupo de obesidad extrema. El VCAM-1 es una molécula que está implicada en la adhesión vascular leucocitaria, habiéndose relacionado en la inflamación producida por la obesidad y el daño endotelial, de ahí que se muestren valores más elevados en los pacientes con obesidad extrema.

4. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS ENTRE LOS TRES GRUPOS

4.1 ESTUDIO COMPARATIVO DE DIMENSIONES DE LAS CÁMARAS CARDIACAS Y LA MASA VENTRICULAR IZQUIERDA.

Los resultados del análisis comparativo de estas variables entre los pacientes de nuestro estudio quedan recogidos en la tabla 9.

Tabla 9. Parámetros ecocardiográficos de MVI de los niños incluidos en el estudio agrupados según z-IMC.

	Normopeso (n = 42)	≥2 z-IMC ≤4 (n = 49)	z-IMC >4 (n = 39)	p [†]
SIVs (mm)	10.4 ± 1.8 ^{c,d}	11.9 ± 1.9 ^d	11.8 ± 1.5 ^c	0.001
SIVd (mm)*	7.7 ± 1.4 ^{c,b}	8.7 ± 1.5 ^c	8.8 ± 1.6 ^b	0.003
DIVIs (mm)	26.3 ± 4.2	26.8 ± 3.7	26.4 ± 4.7	0.731
DIVId (mm)	41.6 ± 5.2 ^a	45.4 ± 4.9 ^a	43.4 ± 6.5	0.010
PPs (mm)	11.1 ± 2.3 ^d	12.3 ± 2.4 ^d	12.1 ± 1.9	0.026
PPd (mm)	8.1 ± 2.2	8.4 ± 1.9	8.1 ± 1.6	0.937
MVI (g)*	107.9 ± 39.8 ^{c,a}	131.8 ± 48.8 ^c	131.0 ± 63.2 ^a	0.016
MVli (g/m ^{2.7})*	36.3 ± 9.5 ^{a,c}	42.4 ± 10.3 ^a	45.1 ± 13.8 ^c	0.008
Feyec (%)	66.9 ± 5.9	69.1 ± 6.3	68.7 ± 6.8	0.271
GRPP (cm)	0.37 ± 0.07	0.36 ± 0.05	0.37 ± 0.07	0.646

SIV: septo interventricular, SIVs: en sístole, SIVd: en diástole; DIVI: diámetro de ventrículo izquierdo, DIVIs: en sístole, DIVId: en diástole; PP: pared posterior del ventrículo izquierdo, PPs: en sístole, PPd: en diástole, MVI: masa ventricular izquierda. MVli: Índice de masa ventricular izquierda. Feyec: fracción de eyección, GRPP: grosor relativo de la pared posterior.

Valores expresados con la media ± desviación estándar.

* Transformaciones logarítmicas.

† ANCOVA ajustado por edad, sexo y estadio Tanner o Test Chi cuadrado. Valores con la misma letra alfabética son diferentes por el test post hoc: ^{a,b}p < 0.01, ^cp < 0.001, ^dp < 0.0001.

En comparación con los niños con normopeso, los niños obesos mostraron valores mayores del diámetro y paredes del ventrículo izquierdo en diástole (SIVd, DIVId, PPd). Cuando se analizaron los diámetros y paredes del ventrículo izquierdo en sístole se perdió la significación para el DIVI.

Se evidenció diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de normopeso y el de obesidad con puntuación de z-IMC entre 2 y 4 para los

parámetros DIVId y PPs sin mostrar diferencias con el grupo de obesidad extrema.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos para la PPd, DIVIs, la fracción de eyección y el GRPP.

La MVI, el MVli, el SIVs y el SIVd mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos estudiados, en cuanto al grupo de niños con normopeso con respecto a los dos grupos de pacientes obesos.

Ninguno de los parámetros estudiados mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de obesos con puntuación z-IMC entre 2 y 4, y el de obesidad extrema (z-IMC >4).

El efecto de la obesidad sobre el corazón se produce por diversas causas, entre ellas, fundamentalmente un aumento del volumen circulante que conducirá a una dilatación de las cámaras cardíacas, como vemos en nuestros resultados en el aumento del DIVId, y en segundo lugar un aumento de la tensión arterial, aunque no en cifras de HTA, que provoca una hipertrofia del músculo cardíaco y por tanto un aumento del SIV y de la PP como apoya los resultados de nuestro estudio. Dado que el cálculo de la MVI se hace utilizando principalmente tanto la DIVI como el SIV y PP, y ya hemos visto que existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes obesos y los pacientes con peso normal, es lógico que en nuestros resultados encontremos diferencias estadísticamente significativas para la MVI y el MVli.

4.2 ESTUDIO COMPARATIVO DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA ENTRE LOS TRES GRUPOS

Tabla 10. Parámetros ecocardiográficos de función diastólica de los niños incluidos en el estudio agrupados según z-IMC.

	Normopeso (n = 42)	≥2 z-IMC ≤4 (n = 49)	z-IMC >4 (n = 39)	p [†]
A (cm/s)	55.7 ± 12.8	61.9 ± 16.7	61.0 ± 10.8	0.144
E (cm/s)	97.5 ± 15.8	103.3 ± 13.5	103.5 ± 12.3	0.099
TRIV (ms)*	49.4 ± 7.6	48.3 ± 8.1	49.7 ± 9.5	0.591
Tpodes (ms)	155.6 ± 34.7	155.2 ± 23.2	156.6 ± 29.0	0.890
Cociente E/A *	1.88 ± 0.55	1.79 ± 0.46	1.67 ± 0.48	0.215
PVs (cm/s)	55.0 ± 10.8	59.2 ± 12.9	60.0 ± 12.6	0.088
PVd (cm/s)	63.9 ± 8.4 ^b	64.8 ± 12.1 ^d	55.4 ± 11.4 ^{b,d}	0.000
E' (cm/s)	16.3 ± 2.1 ^b	15.5 ± 2.8	14.4 ± 1.9 ^b	0.006
Cociente E/E'	6.03 ± 0.97 ^{c,d}	6.80 ± 0.9 ^{c,a}	7.24 ± 1.09 ^{d,a}	0.000

A: Velocidad pico flujo de llenado transmitral tardío, E: Velocidad pico de la onda de llenado transmitral precoz, TRIV: tiempo de relajación isovolumétrico, Tpodes; tiempo de desaceleración PV: Velocidad de flujo venoso pulmonar; PVs: en sístole; PVd: en diástole, E': media de velocidad del anillo mitral a nivel septal y lateral. E/E': Relación entre la velocidad pico de llenado transmitral precoz y la media de velocidad del anillo mitral.

Valores expresados con la media ± desviación estándar.

* Transformaciones logarítmicas.

† ANCOVA ajustado por edad, sexo y estadio Tanner o Test Chi cuadrado. Valores con la misma letra alfabética son diferentes por el test post hoc: ^ap < 0.05, ^bp < 0.01, ^{c,d}p < 0.001.

Con respecto a la función diastólica, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la onda A, onda E, la relación E/A, Tpodes y TRIV. Sin embargo se encontró una diferencia estadísticamente significativa para los valores de E', PVd y E/E'. Los parámetros E' y PVd mostraron diferencias entre los obesos extremos (z-IMC >4) y los niños con normopeso en el sentido de que los niños con obesidad extrema presentan valores menores de E' y PVd que los pacientes normopeso. La relación E/E' mostró diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos, a mayor z-IMC, valores mayores de la relación E/E'.

Los únicos dos parámetros que son capaces de discernir entre los grupos de obesos, es decir, los obesos con puntuación z del IMC entre 2 y 4 con los de obesidad extrema (z-IMC >4) son la relación E/E' y el PVd, destacando que hasta ahora no habíamos encontrado ningún parámetro ecocardiográfico que fuese significativamente diferente entre ambos grupos.

5. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS PRINCIPALES MODIFICACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS.

El motivo de representarlas gráficamente es para resaltar las diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos según z-IMC para aquellas variables ecocardiográficas que más asociación han mostrado (MVli, E/E' y PVd).

5.1 ÍNDICE DE MASA VENTRICULAR IZQUIERDA (MVII).

En este gráfico mostramos las diferentes distribuciones del MVli en relación con los pacientes estratificados por z- IMC.

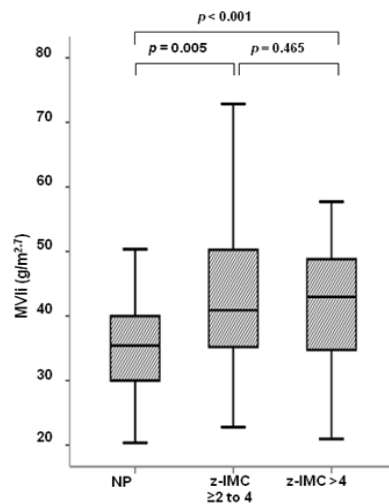


Fig 21. Diagrama de cajas. Comparación entre MVli entre los 3 grupos.

La MVI es el parámetro que clásicamente se ha observado aumentado en pacientes obesos, así como el MVli. En nuestro estudio, como muestra el diagrama de cajas, se observa un aumento de MVli a mayor z-IMC.

Sin embargo, aunque el valor medio de MVli fue significativamente mayor ($p < 0,05$) en pacientes extremadamente obesos ($z\text{-IMC} > 4$) que en los niños de peso normal, no se observó diferencia significativa entre el grupo de pacientes con puntuación z-IMC entre 2 y 4, y los pacientes con z-IMC > 4 . Esto puede ser debido a la gran dispersión de los valores que muestran los niños obesos con z-IMC entre 2 y 4.

5.2 RELACIÓN ENTRE LA VELOCIDAD DE LLENADO TRANSMITRAL PRECOZ Y LA MEDIA DE LA VELOCIDAD DE MOVIMIENTO DEL ANILLO MITRAL A NIVEL MEDIAL Y LATERAL.

En este gráfico mostramos la distribución del cociente E/E' en relación con los pacientes estratificados por z- IMC.

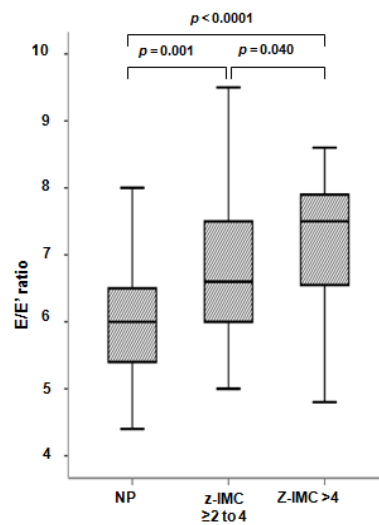


Fig 22. Diagrama de cajas. Comparación entre E/E' entre los 3 grupos.

Los valores de E/E' se incrementaron significativamente principalmente en los niños con obesidad extrema, mostrando diferencia estadísticamente significativa entre los obesos de entre 2 y 4 z- IMC y el grupo con z- IMC > 4.

Por lo tanto, es el único parámetro capaz de discriminar entre el grupo de z- IMC entre -1 y 1 y el grupo de obesidad (z-IMC 2 y 4) y obesidad extrema (z- IMC >4).

5.3 FLUJO VENOSO PULMONAR EN DIÁSTOLE.

En este gráfico mostramos la distribución del PVd en relación con los pacientes estratificados por z- IMC.

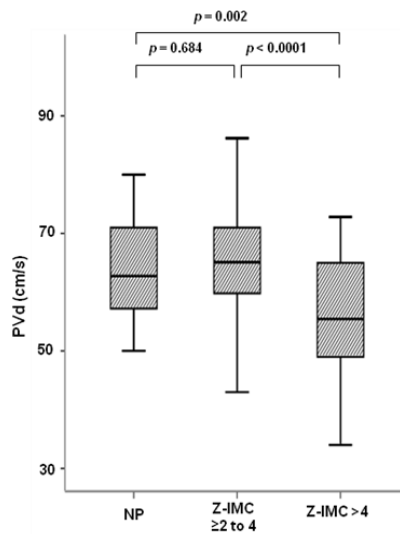


Fig 23. Diagrama de cajas. Comparación entre PVd entre los 3 grupos.

Con respecto a la PVd hubo diferencia estadísticamente significativa entre los niños normopeso y los niños con obesidad extrema (IMC>4), y el grupo de pacientes con z-IMC 2-4 y z-IMC > 4.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.684$) entre los niños normopeso y el grupo de pacientes con z-IMC 2-4.

Por lo tanto, este parámetro es útil para diferenciar entre la muestra de pacientes extremadamente obesos (z-IMC >4) y el de obesidad moderada (z-IMC 2-4), sugiriendo que el parámetro ecocardiográfico estudiado (PVd) sobre todo se modifica en los estadios más graves de la obesidad.

En resumen, lo que sugieren estos hallazgos es que las modificaciones en los parámetros ecocardiográficos de función diastólica utilizando como parámetro la relación E/E' y PVd son más sensibles a la hora de discernir entre los pacientes con puntuación z-IMC entre 2 y 4 y los pacientes con puntuación z-

IMC > 4, ya que el MVli muestra diferencias entre los grupos normopeso y obesos, pero no muestra diferencias entre los dos grupos de obesos. Además el cociente E/E' y el PVd parecen ser mucho más discriminativos, especialmente el cociente E/E' para diferenciar entre los pacientes con z-IMC 2-4 y z-IMC >4.

5.4 CURVA ROC

Dado que en el apartado anterior hemos analizado las tres principales variables ecocardiográficas que se asocian de manera más significativa con los pacientes obesos, hemos realizado la curva ROC (receiver operating characteristics o características operativas del receptor) que es un método estadístico empleado para comparar, en este caso, los tres principales parámetros ecocardiográficos más significativos pudiendo determinar el área bajo la curva y por tanto su sensibilidad y especificidad (Tabla 11, Fig 24).

Variables	Área bajo la curva	Error estándar	Significación (p)	Intervalo de confianza 95%
E/E'	0,757	0,045	0,000	0,66 - 0,84
Log MVli ^{2.7}	0,679	0,049	0,001	0,58 - 0,77
PVd	0,574	0,051	0,001	0,52 - 0,62

Tabla 11. Valores cuantitativos de curva ROC.

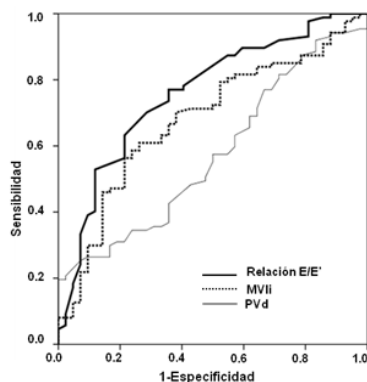


Fig. 24. Curva ROC para MVli, E/E' y PVd.

Todos los parámetros ecocardiográficos presentan un rendimiento diagnóstico estadísticamente significativo, sin embargo únicamente E/E' muestra un rendimiento de valor moderado (0,757). El log MVli y la PVd muestran un rendimiento bajo (0.679 y 0.574 respectivamente).

Las áreas bajo la curva (AUC area under curve) fueron para el MVli de 0.679, para el E/E': 0.757 y para el Pvd: 0.574. Por lo tanto, el parámetro E/E' es más válido que MVli y el PVd con respecto al exceso de grasa corporal. El punto de corte de este parámetro E/E' entre niños obesos y no obesos fue de 6,55. No se dispone de estudios en pacientes pediátricos que fijen un límite para un valor de E/E' patológico, en adultos valores de E/E' por encima de 15 se consideran patológicos (134).

6. CORELACIÓN ENTRE VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS Y VARIABLES CLÍNICAS Y ANÁLÍTICAS.

Las variables ecocardiográficas que mostraron mayor sensibilidad y especificidad en la muestra de pacientes obesos fueron la MVli, E/E' y PVd, de ahí que fueron las variables seleccionadas para valorar la asociación con los marcadores analíticos estudiados en la muestra del estudio.

Se evaluaron todos los niños mediante la correlación parcial de Pearson ajustada por edad, sexo y estadio de Tanner para valorar la relación entre MVli, E/E' y PVd y el resto de variables continuas antropométricas y bioquímicas (Tabla 12). El análisis se efectuó asimismo teniendo en cuenta de forma exclusiva a los pacientes obesos.

Tabla 12. Análisis de coeficiente de correlación parcial de Pearson ajustado por sexo, edad y estadio Tanner para el índice de masa ventricular izquierda (MVli), relación entre la velocidad pico de llenado transmitral y la media de velocidad anular diastólica (E/E') y velocidad de flujo venoso pulmonar en diástole (PVd) con respecto a parámetros antropométricos y metabólicos.

	MVli		E/E'		PVd	
	Todos los pacientes	Obesos	Todos los pacientes	Obesos	Todos los pacientes	Obesos
Puntuación z-IMC	0,241 ^b	0,090	0,416 ^d	0,244 ^a	-0,227 ^b	-0,277 ^b
Perímetro cintura relativa (%)	0,203 ^a	0,048	0,413 ^d	0,266 ^a	-0,216 ^a	-0,256 ^a
Masa grasa (%)	0,254 ^b	0,127	0,455 ^d	0,366 ^c	-0,202 ^a	-0,156
Puntuación z-TAS	0,042	-0,105	0,087	-0,114	-0,074	-0,118
Puntuación z-TAD	-0,025	0,001	0,146	0,103	-0,031	-0,039
Presión pulso	0,085	0,069	0,055	-0,098	0,007	0,109
Presión arterial media	-0,010	-0,082	0,125	-0,140	-0,006	-0,145
TG*	0,182 ^a	0,204	0,170	0,162	-0,168	-0,198
Colesterol HDL	-0,124	-0,047	-0,119	-0,087	0,097	0,123
Apo A1	-0,088	0,005	-0,232 ^b	-0,307 ^b	0,037	0,047
HOMA-IR*	0,169	0,034	0,186 ^a	0,070	-0,039	0,044
GGT*	0,199 ^a	0,102	0,273 ^b	0,215 ^a	-0,203 ^a	-0,256 ^a
RBP4	0,290 ^c	0,268 ^a	0,210 ^a	0,219 ^a	-0,214 ^a	-0,262 ^a
Homocisteína*	0,018	0,064	0,146	0,079	-0,025	0,012
PCR-us*	0,033	0,093	0,375 ^d	0,251 ^a	-0,208 ^a	-0,205
8-Isoprostano	0,134	0,101	0,169	0,130	-0,156	-0,187
VCAM-1	0,149	0,067	0,256 ^b	0,225 ^a	-0,219 ^a	-0,168
Log MVli			0,118	0,007	-0,017	0,111
E/E'					-0,089	-0,045

HDL: Lipoproteína de alta densidad, HOMA-IR: Índice HOMA, GGT: gamma glutamil transpeptidasa, PCR-us: Proteína C reactiva ultrasensible, sVCAM-1: molécula de adhesión vascular celular-1, RBP4: Proteína fijadora del retinol.

* Transformaciones logarítmicas.

^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$, ^d $p < 0,0001$.

6.1 ÍNDICE DE MASA VENTRICULAR IZQUIERDA

Hubo una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el MVli y los parámetros de obesidad como perímetro cintura relativa, masa grasa, TG y GGT en todos los niños. Sin embargo cuando se estudió únicamente el grupo de obesos, esta asociación se perdió.

De forma diferente la correlación entre MVli y el RBP4 se mantuvo de manera estadísticamente significativa tanto en pacientes obesos como cuando se estudió toda la muestra.

En el paciente obeso se produce un aumento de la masa grasa que se correlaciona con un aumento de grasa epicárdica y de infiltración grasa a nivel cardiaco, predisponiendo a un aumento en la MVI y por tanto de MVli. El tejido adiposo se ha relacionado con un aumento en los niveles de TG y adipoquinas circulantes, entre ellas, el RBP4, una adipoquina asociada con el aumento de la MVli, hecho que apoya los resultados obtenidos en nuestro estudio (44).

En resumen, todos estos datos apoyan la asociación hallada entre el aumento de la MVli y los parámetros antropométricos y analíticos descritos anteriormente.

6.2 RELACIÓN ENTRE LA VELOCIDAD DE LLENADO TRANSMITRAL PRECOZ Y LA MEDIA DE LA VELOCIDAD DE MOVIMIENTO DEL ANILLO MITRAL A NIVEL MEDIAL Y LATERAL.

Se halló una correlación positiva y estadísticamente significativa entre la E/E' y los parámetros de adiposidad como el perímetro relativo de la cintura y el porcentaje de grasa tanto en la muestra general del estudio como en la muestra de niños obesos.

El parámetro ecocardiográfico E/E' se utiliza como estimador de presión de llenado del ventrículo izquierdo, y por tanto de función diastólica. En nuestro estudio se asocian con valores mayores de z-IMC, perímetro relativo de cintura y porcentaje de grasa. Ésto se explica porque la obesidad y los cambios producidos por ella se han relacionado con alteración de la función diastólica por diversos mecanismos que afectan a la relajación de ventrículo izquierdo, como es la infiltración grasa del miocardio, reduciendo la motilidad celular cardiaca y por tanto afectando a la relajación del ventrículo izquierdo.

Se observó asimismo una asociación estadísticamente significativa, con una correlación positiva, entre la E/E' y determinados marcadores de riesgo

cardiovascular (GGT, RBP4, VCAM-1, PCRus y HOMA-IR), y una correlación negativa entre la E/E' y la Apo A1.

El estado obeso se asocia con la alteración de la función diastólica, por diversos mecanismos que pueden explicar la asociación entre E/E' y los marcadores de riesgo cardiovascular clásicos, emergentes y de daño endotelial que hallamos en nuestro estudio. La GGT es una enzima presente en la membrana celular de diversos órganos entre ellos el corazón, su asociación con la función diastólica puede explicarse porque el estado obeso produce una respuesta inflamatoria a nivel sistémico, de ahí también la asociación con la PCRus, y una infiltración grasa de la célula cardiaca que provoca un aumento de la rigidez y alteración de la relajación del ventrículo izquierdo. Esta inflamación provoca un aumento de la permeabilidad de la membrana celular y salida de los enzimas al torrente sanguíneo.

Hallamos una correlación positiva entre RBP4 y VCAM-1 con E/E', dato que puede explicarse porque el paciente obeso presenta un aumento de parámetros de estrés oxidativo y daño endotelial, ya que ambos son mediadores inflamatorios a nivel sistémico y cardiaco. Esa inflamación sistémica ya presente en edades precoces de la vida favorece el aumento de tejido fibroso a nivel cardiaco y por tanto conduce hacia la alteración de la función diastólica (155-157). Entre las funciones de la Apo A1 destaca la regulación de la inflamación, de ahí que valores bajos de Apo A1 se asocien a aumento en la presión de llenado ventricular (E/E').

Se observó una correlación estadísticamente significativa entre los parámetros mencionados y la E/E' en ambas poblaciones (muestra general del estudio y muestra únicamente de niños obesos) a excepción de la relación entre HOMA-IR y E/E', que perdió la significación estadística al ser evaluada en la muestra de niños obesos. Ello sugiere que la asociación entre E/E' y resistencia a insulina podría ser dependiente de la adiposidad.

En resumen, los pacientes con un aumento en los valores de marcadores de riesgo cardiovascular, estrés oxidativo y daño endotelial comentados anteriormente, tienen mayor probabilidad de asociar un aumento en la presión de llenado ventricular y por tanto de poder desarrollar una alteración de la función diastólica en la edad adulta.

6.3 FLUJO VENOSO PULMONAR EN DIÁSTOLE.

Se observó una correlación negativa entre PVd y puntuación z-IMC y perímetro relativo de cintura tanto en la muestra general del estudio como en el grupo de niños obesos. La correlación entre PVd y porcentaje de grasa se observó en todos los pacientes, sin embargo no se observó cuando se estudió únicamente los pacientes obesos.

Se observó una correlación negativa entre PVd y determinados parámetros bioquímicos (GGT, RBP4, PCR-us y VCAM-1) en la población general del estudio. Al estudiar el grupo de niños obesos, sin embargo, esta asociación se mantuvo únicamente para GGT y RBP4, y se perdió para PCRus y VCAM-1 lo que sugiere que esta asociación sea dependiente de la adiposidad.

En resumen, las principales alteraciones analíticas asociadas a PVd como son el aumento de GGT, RBP4, PCRus y VCAM-1 forman parte del conjunto de cambios metabólicos producidos a nivel sistémico en el contexto de la obesidad al igual que la alteración de parámetros ecocardiográficos de función diastólica, de manera que un aumento mantenido de estos marcadores podrá predisponer al paciente a una alteración de la función diastólica en la edad adulta.

7. GRÁFICOS DE DISPERSIÓN DE LAS PRINCIPALES ALTERACIONES CARDIACAS CON MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EMERGENTE.

A continuación con el objetivo de representar de manera gráfica la relación entre las alteraciones analíticas que han mostrado mayor significación en la correlación parcial de Pearson con los tres parámetros ecocardiográficos (MVli, relación E/E' y PVd) hemos realizado las gráficas de dispersión. Estas gráficas nos permiten describir el comportamiento que tienen las diferentes variables analíticas (RBP4, Apo A1 y VCAM-1) para valores crecientes de las variables ecocardiográficas. Se escogieron estas tres variables porque representan marcadores de riesgo cardiovascular emergente y de daño endotelial y son los que presentan mayor discriminación entre los niños obesos y los controles.

7.1 PROTEÍNA FIJADORA DEL RETINOL

Representando gráficamente la relación entre el RBP4 y los principales parámetros ecocardiográficos.

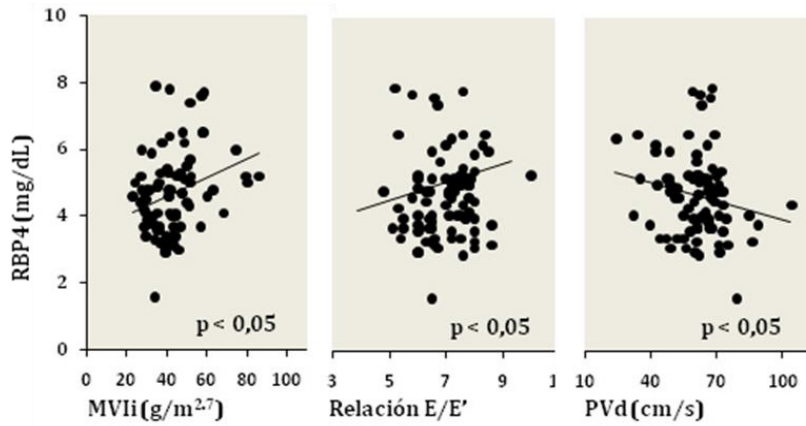


Fig 25. Gráfico de dispersión para RBP4 en relación a MVli, E/E', PVd

Se encontró correlación positiva para el RBP4 en relación al MVli y E/E' y negativa para PVd de manera estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (Figura 23).

Lo que significa que en pacientes con valores elevados de RBP4 cabe esperar un aumento en los valores de MVli y E/E', así como una disminución en los valores de PVd.

7.2 APOLIPOPROTEÍNA A1

Representando gráficamente la relación entre la Apo A1 y los principales parámetros ecocardiográficos.

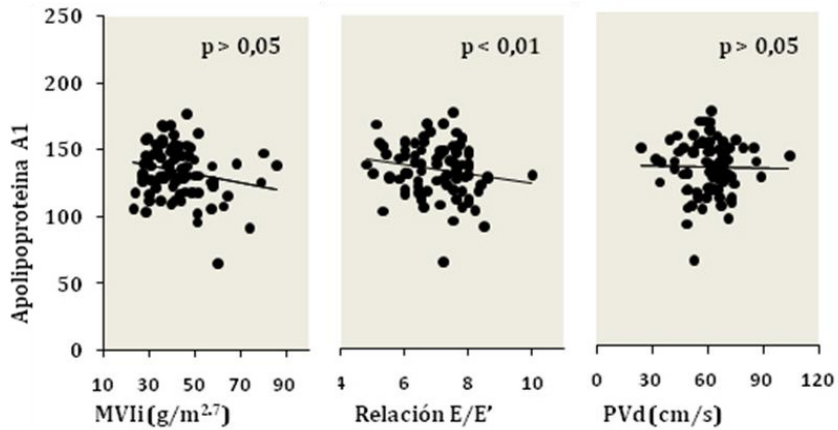


Fig. 26. Gráfico de dispersión para Apo A1 en relación a MVli, E/E' y PVd

Para la Apo-A1 se encontró una correlación estadísticamente significativa únicamente con la E/E' ($p < 0.01$), no siendo significativa para MVli y PVd. (Figura 24)

Lo que significa que los pacientes que tengan menor valor de Apo A1, cabe esperar un aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo E/E'.

7.3 MOLÉCULA DE ADHESIÓN VASCULAR CELULAR 1

Representando gráficamente la relación entre el VCAM-1 y los principales parámetros ecocardiográficos.

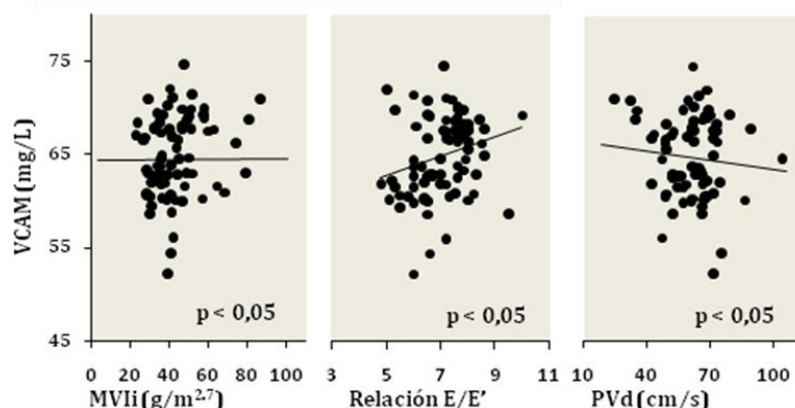


Fig. 27 Gráfico de dispersión para VCAM-1 en relación a MVli, E/E' y PVd.

Se mostró una correlación positiva para el VCAM-1 en relación con la MVli y E/E' y negativa para PVd de manera estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (Figura 25).

Lo que significa que en pacientes con valores elevados de VCAM-1 cabe esperar un aumento en los valores de E/E', así como una disminución en los valores de PVd. La pendiente de la relación entre VCAM-1 y MVli prácticamente es cero.

8. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para evaluar la influencia de diferentes factores de riesgo cardiovascular se eligió el parámetro ecocardiográfico que mayor sensibilidad y especificidad había mostrado, que fue la relación E/E'.

Para ello realizamos un análisis multivariante incluyendo los parámetros que presentan significación estadística en el análisis bivariante. Se incluyeron como variable dependiente la relación E/E' y como variables independientes variables antropométricas como la puntuación z-IMC, el perímetro de cintura relativa, el porcentaje de masa grasa y el índice HOMA-IR, marcadores de

riesgo cardiovascular emergente como la PCR-us y la Apo A1, marcadores de daño endotelial como el VCAM-1 y de estrés oxidativo como el RBP4. Se realizó el método de regresión paso a paso hacia atrás para determinar las variables independientes a incluir en la regresión con el objetivo de predecir los cambios en E/E' en respuesta a cambios en las variables independientes seleccionadas.

La relación E/E' se asoció de manera independiente con z-IMC, Apo A1 y VCAM-1. De manera que cambios de una unidad en z-IMC aumentarán en 0,228 la variable dependiente (E/E'), aumento en una unidad de la Apo A1 disminuirán en 0,316 el valor de E/E', y aumento en una unidad de VCAM-1 aumentarán en 0,265 el valor de E/E'. (Tabla 13).

Tabla 13, Regresión lineal múltiple para la relación E/E' como variable dependiente.				
Variables independientes	Coefficiente Beta	t	P	
(Constante)		2,361	0,021	
z-IMC	0,228	2,160	0,034	
Apolipoproteína A1	-0,316	-3,027	0,003	
VCAM-1	0,265	2,505	0,015	

z-IMC: puntuación z del índice de masa corporal, VCAM-1: molécula de adhesión vascular celular-1.
(R² corregida = 0,250, p = 0,000)

9. TIPOS DE GEOMETRÍA CARDIACA

Los patrones geométricos nos indican los cambios adaptativos que sufre el ventrículo izquierdo a la sobrecarga de presión o de volumen que se produce en el paciente obeso. En función de cual sea la estructura cardiaca afectada (MVI y/o GRPP), se clasifican en los distintos patrones geométricos. Ésto es importante dado que en estudios realizados en adultos y más recientemente en niños con seguimiento a largo plazo, asocian un aumento de morbilidad cardiovascular en función del tipo de patrón geométrico adquirido (28).

Se evaluó que tipo de geometría cardiaca anormal fue la más frecuente en los niños obesos. (Fig 23, tabla 14)

	Obesos n: 88	Controles n: 42
Normal	34 (38.8%)	28 (67.3 %)
Remodelado concéntrico	4 (8.4 %)	5 (11.5 %)
Hipertrofia excéntrica	40 (43 %)	6 (13.4 %)
Hipertrofia concéntrica	10 (11.5 %)	3 (7.6 %)

Tabla 14. Porcentaje patrones geométricos de ventrículo izquierdo en normopeso y obesos.

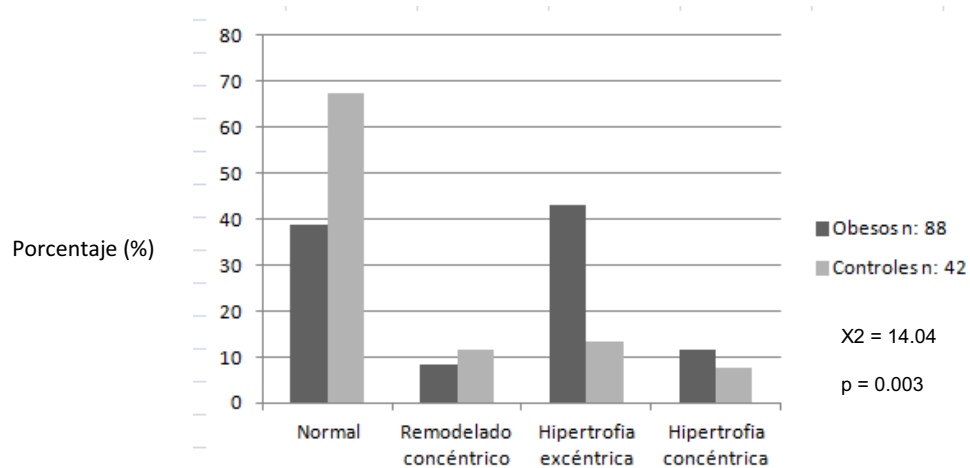


Fig 28. Patrones geométricos de ventrículo izquierdo en normopeso y obesos.

El tipo de geometría anormal más frecuente fue la hipertrofia excéntrica que estaba presente en el 13,4 % de los controles, frente al 41,3 % de los niños obesos ($p < 0,05$). No se encontraron cambios significativos entre los otros tipos de geometría cardíaca (83, 138). En el grupo de pacientes tomados como controles se encontraban seis deportistas de alto rendimiento, de ahí que hayamos objetivado hasta un 13.4 % de HVI en pacientes sanos.

En pacientes adultos obesos, la geometría cardíaca ha sido ampliamente estudiada hallando como patrón predominante la hipertrofia concéntrica (158, 159, 138). Una explicación para este hallazgo discrepante puede ser que nuestra muestra no incluyó pacientes hipertensos y éstos son más jóvenes que los de otros estudios, que por lo tanto, sugiere que la hipertrofia concéntrica sea secundaria a la HTA, y sea un fenómeno tardío en la evolución de la obesidad infantil sin la presencia de HTA (44).

VI. DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

La obesidad empieza a ejercer sus efectos a nivel sistémico en edades precoces de la vida. De esta forma se han objetivado cambios a nivel cardiaco atribuibles a ella en niños a partir de los 2 años de edad (160). Con la premisa de que el efecto de la obesidad a nivel cardiaco se inicia en etapas precoces de la vida, ya en períodos asintomáticos, los estudios realizados en pacientes pediátricos aportan ventajas con respecto a los estudios realizados en adultos, de manera que podemos valorar el efecto de la obesidad “per se” sin factores de riesgo cardiovascular asociados. Los pacientes pediátricos habitualmente no presentan de factores de confusión y comorbilidades que se encuentran en los pacientes adultos como son la HTA o la dislipemia. Además es más raro en ellos la diabetes tipo 2, la apnea obstructiva del sueño y la inactividad física (45). Por lo tanto, constituyen una población idónea para valorar los efectos de la obesidad por sí misma en la aparición de la cardiomiopatía de la obesidad.

La población de nuestro estudio tiene como media de edad 10.6 años, y por lo tanto un tiempo de evolución de la obesidad más corto que en la gran mayoría de estudios anteriores donde la media de edad es de entre 13-14 años, por lo tanto los cambios detectados en nuestra muestra son más precoces. (10, 11, 48, 161-163).

En el paciente obeso se producen una gran cantidad de cambios metabólicos y hormonales que conducen a nivel cardiaco a la conocida como cardiomiopatía de la obesidad. El mecanismo exacto por el que se produce no es del todo conocido, la hipótesis que actualmente tiene mayor aceptación es la que propone un origen multifactorial, implicando tanto factores hemodinámicas como autonómicos, (el aumento del tono simpático, el sistema renina angiotensina) metabólicos (la hiperinsulinemia y la resistencia insulínica) y factores a nivel celular (el aumento de la peroxidación lipídica, el estrés oxidativo y daño endotelial a nivel del miocito). A nivel práctico, mediante la ecocardiografía, podemos valorar tanto la MVI como la función diastólica que son las alteraciones más frecuentes de la cardiomiopatía de la obesidad en los pacientes adultos. De ahí, que nuestro propósito sea estudiar las alteraciones en la edad pediátrica y su asociación con parámetros analíticos de riesgo cardiovascular, daño endotelial y estrés oxidativo con el fin de esclarecer cuáles son los mecanismo implicados en la etiopatogenia de la miocardiopatía de la obesidad en la población pediátrica.

1. PARÁMETROS DE MASA VENTRICULAR IZQUIERDA

En la obesidad, el aumento de la MVI se ha demostrado que puede predecir el riesgo cardiovascular desde la niñez y la adolescencia hasta la edad adulta (164). De hecho la HVI es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular capaz de predecir de forma independiente los eventos cardiovasculares en la edad adulta (28). De ahí que uno de los objetivos de nuestro estudio haya sido relacionar los parámetros analíticos indicativos de riesgo cardiovascular con MVI y el MVli.

Hemos encontrado en nuestro estudio que los diámetros de las cavidades del ventrículo izquierdo (DIVI, SIV, PP) y la MVI son significativamente mayores en el grupo de pacientes obesos que en el grupo control, y que tienen un MVli superior al grupo normopeso de manera estadísticamente significativas, sin poder diferenciar al grupo de obesos con el grupo de extremadamente obesos.

Nuestros resultados concuerdan y confirman la mayoría de estudios que refieren los mismos hallazgos (10, 11, 48, 130, 138, 144, 161, 165-170). Otros autores sin embargo, objetivaron mayor MVI e MVli en el grupo de pacientes obesos sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Este hallazgo podría ser explicado porque la muestra estudiada era reducida (n=42 obesos, n = 33 controles y n=30 obesos, n=32 controles respectivamente) (171-173).

Este resultado se produce como respuesta a los cambios que ejerce la obesidad a nivel sistémico como son el aumento de la pre y poscarga, la resistencia insulínica, el aumento del daño endotelial y del estrés oxidativo, así como el estado inflamatorio de bajo grado (45).

En nuestro estudio hemos objetivado relación entre la MVli con el IMC, el porcentaje de masa grasa, el nivel de TG, la GGT y el RBP4 lo que confirma la hipótesis de que la obesidad produce cambios a nivel sistémico tanto metabólicos como hemodinámicos (44). Pudiendo inferir en la práctica clínica diaria, que los pacientes obesos con aumento de estos parámetros, presentan mayor riesgo de asociar un aumento de MVI.

2. CORRELACIÓN ENTRE MASA VENTRICULAR Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y ANALÍTICOS

En nuestro estudio el aumento de la MVI se ha asociado a un aumento del perímetro de cintura, el porcentaje de masa grasa. El tejido adiposo clásicamente se ha descrito como un órgano de depósito de lípidos, sin embargo, actualmente se sabe que es capaz de producir un aumento en los niveles circulantes de adipoquinas pudiendo considerar al tejido adiposo como un órgano endocrino por sí mismo. Estas adipoquinas producen efectos a nivel cardiaco como son el aumento de la lipotoxicidad, la hipertrofia miocárdica y prooxidantes a nivel de las células del endotelio vascular cardiaco. Además, el aumento de la masa grasa, se correlaciona con un aumento de la grasa epicárdica y de la infiltración grasa a nivel de la célula cardiaca, de manera que predispone al aumento de la MVI (45).

Otra de las asociaciones objetivadas en nuestro estudio es la de la MVI con el RBP4 que es una adipoquina relacionada con la obesidad y el estrés oxidativo (174, 175). Por lo tanto, dado que los niveles de RBP4 están elevados en los pacientes obesos, es lógico pensar que el estrés oxidativo pueda estar implicado en el aumento de la MVI en los pacientes obesos.

3. POSIBLES MECANISMOS QUE AUMENTAN LA MASA VENTRICULAR IZQUIERDA.

El aumento de la MVI se puede producir por diferentes mecanismos. En estudios realizados en adolescentes se ha demostrado que en los grados más extremos de la obesidad, el aumento de la MVI no depende únicamente de la carga hemodinámica, sino que hay más factores implicados, ya que en estas edades el tiempo de exposición a dicha sobrecarga es relativamente corto. Por este motivo se piensa que el desarrollo de HVI también depende de factores no hemodinámicos. El aumento de la MVI es una respuesta a factores neurohormonales como el aumento del tono simpático provocando el aumento del nivel de catecolaminas circulantes que influyen en el crecimiento del ventrículo izquierdo (10, 176, 177), la resistencia insulínica y los trastornos metabólicos locales como el aumento de estrés oxidativo a nivel del músculo cardiaco. Todos ellos han sido factores implicados en el aumento de la MVI (6, 25, 137, 138, 147, 148).

3.1 FACTORES HEMODINÁMICOS

El paciente obeso se caracteriza por una sobrecarga crónica de volumen, principalmente por aumento de la precarga, con la consecuente dilatación ventricular izquierda, y un aumento tanto de la MVI como del MVIi. Pero en los pacientes obesos se produce también un aumento de la poscarga y por tanto de la resistencia a vencer por el ventrículo izquierdo para la eyección sanguínea, es decir, de la tensión arterial que a su vez produce un aumento de la MVI. De ahí que en nuestra población de estudio los pacientes obesos mostraron valores de tensión arterial sistólica, que aunque en límites normales, fueron significativamente más altos que en los niños no obesos (44).

Es tal la importancia del aumento de la carga hemodinámica en los pacientes obesos, que en un estudio realizado en 2010 (56), se demostró que las anomalías que se observan en niños y adolescentes obesos en cuanto al aumento en el tamaño de las cavidades cardíacas y de la función diastólica pueden mejorar con una reducción de peso significativa, dado que provoca una disminución de la precarga. Este estudio además muestra que la PP y el SIV en niños y adolescentes puede mejorar de manera significativa después de la pérdida de peso, lo que demuestra la capacidad de remodelación del miocardio (166).

3.2 RESISTENCIA INSULÍNICA

La resistencia insulínica presente en los pacientes obesos ha sido relacionada con el aumento de MVI dado que se ha objetivado que la insulinoresistencia aumenta la captación y oxidación de ácidos grasos libres a nivel del miocardio de manera que favorecen el estrés oxidativo a dicho nivel y por tanto la fibrosis miocárdica (137). Estudios experimentales realizados en ratones con déficit de receptores de insulina a nivel cardíaco, mostraron una disminución en el tamaño de las cámaras cardíacas (178, 179), por lo tanto es lógico pensar que el aumento en los valores de insulina sea un factor predisponente para el aumento de la MVI.

3.3 AUMENTO DEL TONO SIMPÁTICO

Además, en el paciente obeso se ha objetivado un aumento del tono simpático, lo que conlleva a un aumento en la retención de volumen, es decir, de precarga, un aumento en la presión de llenado del ventrículo izquierdo, así como un aumento en las catecolaminas circulantes que tiene efectos como el aumento del tono vascular y por tanto de la tensión arterial, factores todos ellos que contribuyen a un aumento de la MVI.

Con respecto a los datos obtenidos en nuestro estudio podemos explicar por diferentes causas el aumento de la MVI. En el paciente obeso se producen múltiples cambios a nivel sistémico, generalmente interrelacionados entre sí, como son el aumento de la precarga y la poscarga con el aumento del tono simpático, la resistencia insulínica y el aumento de daño endotelial y aumento de peroxidación lipídica a nivel cardiaco. Todos estos mecanismos van unidos entre sí y se inician de manera simultánea provocando cambios a nivel de la masa cardiaca ya en edades tempranas de la vida.

4. PARÁMETROS DE FUNCIÓN DIASTÓLICA.

En los pacientes adultos las alteraciones cardíacas secundarias a la obesidad, comienzan por la alteración de parámetros ecocardiográficos de función diastólica que en los primeros años de vida son asintomáticos, y que únicamente si se mantiene la obesidad y se asocian factores de riesgo pueden conducir hacia el desarrollo de insuficiencia cardíaca, que es el estadio final de la denominada cardiomiopatía de la obesidad (44, 45,145).

En nuestro estudio hemos objetivado como principales alteraciones en los parámetros ecocardiográficos de función diastólica valores significativamente mayores de la relación E/E' y menores de E' y PVd en el grupo de pacientes obesos con respecto al grupo normopeso.

4.1 MARCADORES DE FUNCION DIASTÓLICA MÁS SIGNIFICATIVOS

4.1.1 Relación entre la velocidad de llenado transmitral precoz y la media de la velocidad de movimiento del anillo mitral a nivel medial y lateral.

Principalmente, el parámetro de función diastólica que ha mostrado mayor sensibilidad y especificidad como marcador de alteración cardiaca precoz es la relación E/E', que ha demostrado ser útil como marcador de presión de llenado del ventrículo izquierdo (44). El aumento de presión de llenado del ventrículo izquierdo en el contexto de la obesidad mantenida a medio-largo plazo predispone a una alteración de la función diastólica en la edad adulta pudiendo conducir a una insuficiencia cardiaca (145).

En nuestro estudio los pacientes obesos muestran valores más elevados de E/E' que los pacientes normopeso (normopeso 6.03 ± 0.97 , z-IMC 2-4 6.80 ± 0.91 y z-IMC >4 7.24 ± 1.09), lo que significa que a mayor nivel de obesidad, mayor presión de llenado en el ventrículo izquierdo y por tanto una mayor probabilidad de alteración de la función diastólica. En pacientes adultos valores de E/E' por encima de 15 se consideran patológicos (134). Sin embargo, no se dispone de estudios en pacientes pediátricos que fijen un límite para un valor de E/E' patológico, por tanto debemos hablar de parámetros de función diastólica aumentados con respecto al grupo de pacientes sanos, sin poder establecer valores patológicos para la edad pediátrica.

En pacientes adultos se ha demostrado la alteración de parámetros de función diastólica como manifestación inicial de la cardiomiopatía. El artículo publicado en 2004 por Wong et al., donde estudió a 142 pacientes adultos de mediana edad divididos en 4 grupos en función del IMC (<25, 25-30, 30-35, >35), objetivó una alteración de la función diastólica consistente en un aumento de la relación E/E' en los pacientes con mayor grado de obesidad, lo que sugería una alteración en la relajación del miocardio y un aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (22, 129, 180, 181).

Resultados similares se han comprobado en la población pediátrica, reforzando la hipótesis de que la alteración de la función diastólica se produce en períodos tempranos y subclínicos ya en la edad pediátrica.

Sharpe et al., en 2006 (11), evaluó los marcadores ecocardiográficos de función diastólica en pacientes obesos menores de 16 años objetivando un aumento de E/E' en el grupo obeso con respecto al grupo control (normopeso 6.86 ± 0.20 vs obeso 8.30 ± 0.32 , $p < 0.01$). Los hallazgos del estudio realizado por Sharpe en pacientes sanos con historia de obesidad de corta evolución apoya los resultados obtenidos en pacientes adultos y en nuestro estudio (22, 137, 182), e indican que para la evaluación de las alteraciones

iniciales cardíacas como es la alteración de la función diastólica, el doppler tisular ya es útil en periodos asintomáticos.

Recientemente, Kibar et al., en 2013 (145), realizaron un estudio para valorar los marcadores cardiovasculares de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes pediátricos obesos normotensos. La muestra conformaron 60 obesos y 50 normopesos, con una media de edades comprendidas entre 10-16.5 años, hallando valores significativamente mayores de E/E' en el grupo de obesos (normopeso 5.4 +/- 0.6 y obeso 5.9 + 0.9 p <0.01). En este estudio como dato significativo se asoció la resistencia insulínica con la relación E/E' dato que apoya el papel de la resistencia insulínica en la alteración de la función diastólica. En 2013, Batalli-Kepuska et al., estudiaron la alteración diastólica en 93 pacientes adolescentes obesos asintomáticos con una media de edad de 12.6 años, hallando valores elevados del parámetro E/E' en el grupo de pacientes obesos (12).

Como hemos visto tanto en los resultados de nuestro estudio como en el de los artículos revisados, al igual que ocurre en los pacientes adultos donde se produce una modificación de parámetros ecocardiográficos de función diastólica, en los pacientes pediátricos obesos ya se objetiva un aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo a estas edades, que concretamente en nuestro estudio parece ser el parámetro ecocardiográfico más sensible y precoz.

4.1.2 Media de la velocidad de movimiento del anillo mitral a nivel medial y lateral.

E' es un parámetro carga independiente que es reflejo de los cambios que se producen a nivel de la movilidad de la célula cardíaca.

En nuestro estudio, se objetiva una disminución del parámetro E' en el grupo de pacientes obesos. En los pacientes obesos, al haber una alteración de la función diastólica, es decir, una resistencia al llenado del ventrículo izquierdo en diástole, produce una disminución del movimiento de la pared ventricular al nivel de la inserción del anillo mitral. De ahí que en pacientes obesos encontremos valores más reducidos de E' que en pacientes sanos (129).

Un reciente estudio realizado por mehta (167) valoró 25 adolescentes con sobrepeso, observando una disminución de la E' en el grupo de pacientes obesos, dato que es similar a los datos obtenidos en nuestro estudio.

4.1.3 Flujo venoso pulmonar en diástole.

Otro de los hallazgos que sugiere una participación de factores hemodinámicos en la alteración de la función diastólica es la disminución de Pvd en los pacientes obesos.

El primer trabajo que lo describe fue publicado por el grupo dirigido por Harada en 2001, quien objetivó una reducción del Pvd en pacientes obesos pudiendo asociar el IMC con los patrones de flujo venoso pulmonar. Nuestro estudio apoya los hallazgos obtenidos por Harada objetivando una disminución en la velocidad pico diastólica a nivel de las venas pulmonares (130).

Al haber una resistencia al llenado ventricular la presión de llenado del ventrículo izquierdo disminuye con la consiguiente disminución en la velocidad del flujo a nivel de las venas pulmonares en diástole.

4.1.4 Otros parámetros de función diastólica

Otros parámetros de función diastólica como la onda A, onda E, relación E/A, TRIV, Tpodec y PVs no mostraron diferencias estadísticamente significativas, aunque hay otros autores que en sus estudios sí muestran diferencias estadísticamente significativas. Pascual en 2003 evaluó a 103 mujeres jóvenes con edad media de 25 años (25 controles y 78 obesos), hallando diferencias estadísticamente significativas para los valores de E/E' y Tpodec, sin encontrar diferencias para los valores de la onda E y A como en nuestro caso (126). Dhuper et al., en 2011 realizó un estudio con una muestra de 343 pacientes con una media de edad de 13.8 años (130 controles, 213 obesos) donde encontró diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de función diastólica tanto los medidos por doppler tisular (E/E') como los medidos por doppler convencional (E, A) (138).

4.2 POSIBLES MECANISMOS QUE EXPLIQUEN LA MODIFICACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA

A diferencia de lo encontrado en la población adulta donde generalmente coexisten tanto el aumento de MVI como la modificación de la función diastólica, en la población pediátrica, inicialmente se produce una modificación de parámetros ecocardiográficos de función diastólica, que sin ser patológicos, ya son diferentes y estadísticamente significativos, con respecto a la población con peso normal de manera que las modificaciones de la función diastólica que

se encuentran comúnmente en pacientes adultos se inician ya en edades tempranas de la vida.

4.2.1 Factores hemodinámicos

De las principales modificaciones de función diastólica aquella que principalmente se ve influenciada por factores hemodinámicos es la E/E'. El aumento del volumen circulante produce un aumento en el retorno venoso y por tanto un aumento en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (E/E'). También es común encontrar en el paciente obeso un aumento de la poscarga que predisponga dada la hipertrofia que provoca a una alteración en la relajación del ventrículo izquierdo y por tanto a una modificación de los parámetros de función diastólica (PVd y E') (130, 183, 184).

En el caso de nuestro estudio, se excluyeron los pacientes con HTA, lo que minimiza los efectos cardíacos secundarios al aumento de la poscarga. Encontramos mayor sensibilidad en la modificación de los parámetros ecocardiográficos de función diastólica carga dependientes como es la E/E'.

4.2.2 Sistema Renina Angiotensina

En la obesidad se produce una activación en el SRAA y un aumento del tono simpático que a su vez produce un aumento en la secreción de renina, y por tanto, un aumento en la concentración de angiotensina a nivel plasmático, produciendo un aumento tanto en la precarga como en la poscarga, por tanto la activación de este sistema juega un papel importante en las alteraciones cardíacas precoces en pacientes asintomáticos (183, 184).

Por otra parte, los efectos de la aldosterona a nivel cardíaco provocan una estimulación y proliferación de la célula cardíaca así como de fibroblastos aumentando el recambio de colágeno a nivel cardíaco y favoreciendo la fibrosis miocárdica (185-191).

4.2.3 Hiperinsulinemia e insulinoresistencia

En pacientes adultos hipertensos la hiperinsulinemia y la resistencia insulínica han sido reconocidas como factores predisponentes para el aumento de colágeno a nivel cardíaco (25, 26, 33, 34, 192, 193). Resultados similares también se han encontrado en jóvenes normotensos (44, 48, 49).

Este resultado se puede explicar por diferentes motivos. Por un lado el exceso de insulina produce a nivel renal retención de sodio y agua, con incremento del volumen intravascular intracitoplasmático, que potencia la actividad adrenérgica favoreciendo la vasoconstricción y la expresión de mediadores inflamatorios que condicionan fibrosis e hipertrofia cardíaca (27).

Por otro lado la insulinoresistencia a nivel cardíaco produce alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos a nivel miocárdico. En modelos animales la resistencia insulínica aumenta la disponibilidad de los ácidos grasos en plasma (31, 32) y su absorción por el miocardio lo que provoca un aumento en su degradación. Peterson et al., (137), estudió un grupo de mujeres obesas evidenciando un aumento progresivo en la captación y oxidación de los ácidos grasos por el miocardio produciéndose antes de que hubiese evidencia ecocardiográfica del deterioro de la contractilidad, lo que sugiere que las alteraciones en el metabolismo lipídico así como la infiltración grasa a nivel de la célula miocárdica preceden a alteraciones en la función sistólica. Ello podría explicar la mayor sensibilidad y especificidad de los parámetros de función diastólica como marcadores cardíacos precoces (44).

4.2.4 Infiltración grasa del miocardio

A nivel de la infiltración grasa del miocardio, se ha encontrado un mayor contenido lipídico en los corazones de las ratas obesas, por lo tanto, hay un aumento en el depósito de grasa a nivel cardíaco. Un posible mecanismo que explique este hallazgo es que el aumento de los ácidos grasos poliinsaturados en los tejidos promueve la oxidación de lípidos mediante el aumento de la cantidad de sustrato disponible para la peroxidación. Los estudios realizados en humanos han mostrado resultados similares, asociando la peroxidación lipídica positivamente con los niveles séricos de TG y el IMC (194). Por lo tanto, parece probable que el aumento del depósito graso puede haber contribuido al aumento de la peroxidación lipídica observado a nivel cardíaco de los animales obesos.

En estudios realizados en adultos se ha objetivado un aumento de los valores de isoprostanoides como biomarcadores de la peroxidación lipídica en enfermedades vasculares, en concreto, del 8-isoprostano en pacientes hipertensos y fumadores (195-197). En pacientes pediátricos se ha objetivado un aumento del 8-isoprostano en obesos, pero no se ha relacionado con alteraciones cardíacas.

En nuestro estudio se encontró diferencias estadísticamente significativa con respecto al valor de 8-isoprostano entre el grupo de pacientes obesos y normopeso; sin embargo no se ha observado relación de parámetros ecocardiográficos de función diastólica y MVI con el 8-isoprostano. Sería conveniente realizar estudios en una muestra más amplia para valorar estos parámetros de estrés oxidativo que pueden estar implicados en las alteraciones cardíacas.

En resumen, los factores hemodinámicos, el SRAA, la hiperinsulinemia, la infiltración grasa del miocardio y aumento del estrés oxidativo a nivel cardíaco son mecanismos relacionados entre sí que contribuyen de manera simultánea en la modificación de los parámetros ecocardiográficos de función diastólica.

4.3 CORRELACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA Y MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

En cuanto a la asociación de las principales modificaciones de la función diastólica con parámetros analíticos, en nuestro estudio la relación E/E' fue asociada con el IMC, el porcentaje de grasa, Apo A1, la resistencia insulínica, la GGT, el RBP4, la PCR-us y el VCAM-1, asociaciones que se repiten para la PVd.

Es importante resaltar, que son numerosos los estudios realizados sobre la función diastólica en paciente obesos adultos, siendo menos estudiada en la población pediátrica. Se conocen las alteraciones de la función diastólica típicas de la población obesa, pero anteriormente no se había descrito la asociación entre la función diastólica y los parámetros analíticos de estrés oxidativo y daño endotelial. Es de especial interés tener en cuenta el factor protector de la Apo A1 sobre la función diastólica, así como, la asociación de la alteración de parámetros ecocardiográficos de función diastólica con los niveles de RBP4 y VCAM-11, anteriormente no citados en la bibliografía.

En nuestro estudio, la función diastólica se asocia de forma independiente con marcadores de riesgo cardiovascular como la Apo-A1, de estrés oxidativo como el RBP4, y de daño endotelial como el VCAM-1.

4.3.1 MOLÉCULA DE ADHESIÓN VASCULAR CELULAR

Estudios recientes muestran a la obesidad como un estado inflamatorio y como origen de la disfunción endotelial. El VCAM-1 es una molécula de adhesión celular que está implicado en la interacción entre endotelio y leucocito jugando un papel importante en la inflamación y el daño endotelial (198). Se han demostrado niveles aumentados de VCAM-1 en pacientes obesos. En un estudio realizado en pacientes obesos con enfermedad renal, los niveles de VCAM-1 se asociaron de manera significativa con el MVI (199) y con el aumento de la mortalidad, de forma que por cada 100 ng/mL de aumento de VCAM-1, la mortalidad aumentaba hasta un 8%. Los niveles de VCAM-1 han sido correlacionados con el grosor de la íntima de la arteria carótida y el grado de enfermedad vascular de manera que esta molécula puede considerarse como un nexo de unión entre el daño endotelial, la arteriosclerosis y como marcador de eventos cardiovasculares a largo plazo (200-202).

En el estudio realizado por Kuroda se observó una correlación positiva entre los niveles de VCAM-1 y la HVI, dato que sugiere la contribución de VCAM-1 en los cambios en el tejido miocárdico y en la hipertrofia cardíaca (203). Existen diferentes hipótesis, la de mayor aceptación propone que la propia obesidad produce una respuesta inflamatoria y una activación de las células endoteliales que provocan un aumento del tono vascular y secundariamente aumento del trabajo cardíaco (204). Otra de las hipótesis es que el VCAM-1 también se expresa en las células del músculo liso, fibroblastos, tejido vascular y cardíaco de manera que mediante la respuesta inmune intercelular esté implicado directamente en la hipertrofia y en el remodelamiento cardíaco (205).

El hallazgo en nuestro estudio de una asociación independiente del VCAM-1 con parámetros ecocardiográficos de la función diastólica es especialmente interesante en este sentido. Esto confirma el uso de esta molécula como marcador no sólo de disfunción endotelial vascular sino también de afectación cardíaca.

No hemos encontrado en la bibliografía asociación entre VCAM-1 y alteración de parámetros ecocardiográficos de función diastólica como la E/E' (44).

4.3.2 PROTEINA FIJADORA DEL RETINOL

La RBP4 es una adipocina que se ha asociado con enfermedades concomitantes relacionadas con la obesidad demostrándose recientemente que también está asociada con el estrés oxidativo (174, 175).

Las adipoquinas, y en concreto la RBP4 se han asociado con el depósito de grasa visceral y el estado inflamatorio propio de la obesidad, por lo que si este aumento de depósito a nivel visceral se produce a nivel cardiaco, provoca un recambio del colágeno intercelular por tejido fibroso debido a la acción inflamatoria de las adipoquinas conduciendo a la disminución de la complianza del ventrículo izquierdo, a un aumento de la resistencia al llenado ventricular y a la modificación de los parámetros ecocardiográficos de función diastólica. (206). En nuestro estudio se ha encontrado asociación entre niveles elevados de RBP4 y marcadores ecocardiográficos de función diastólica, sugiriendo que el estrés oxidativo está implicado en las alteraciones cardiacas de pacientes obesos ya en etapas precoces de la vida. Nuestros hallazgos sugieren que los niveles de RBP4 pueden ser potencialmente utilizados como una herramienta de screening para identificar a los pacientes obesos con mayor riesgo de desarrollar comorbilidades, principalmente por su asociación con el estrés oxidativo.

En la obesidad se produce un aumento de otros de los marcadores de estrés oxidativo como es el 8 isoprostano, en nuestro caso sí que hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas de los valores de 8-isoprostano entre el grupo control y el de obesidad extrema, sin embargo, no se hemos observado asociación con la HVI y la función diastólica.

La respuesta del cardiomiocito al daño oxidativo es muy limitada para regenerarse y es por ello que el corazón es particularmente vulnerable. Tras la apoptosis el cardiomiocito es reemplazado por tejido fibroso favoreciendo la remodelación ventricular, la fibrosis miocárdica y subsiguiente HVI (207, 208).

4.3.3 APOLIPOPROTEINA A1

La Apo A1 es una apolipoproteína multifuncional que desempeña una variedad de funciones en la fisiología humana entre las que destacan el transporte del colesterol y la regulación de la inflamación, desempeñando una función predominantemente protectora.

La alteración de la función diastólica que se produce en la obesidad, es secundaria entre otros factores al aumento de la inflamación de bajo grado que se produce en estos pacientes, de ahí que el hallazgo en nuestro estudio de una asociación inversa entre la Apo A1 y la función diastólica apoye la hipótesis de la Apo A1 como reguladora de la inflamación (46, 209, 210).

La disfunción cardiaca en la obesidad es un dato conocido, como también lo es el papel protector que ejercen los niveles aumentados tanto de Apo-A1 como

de HDL reduciendo sus complicaciones. Se ha demostrado en estudios en animales que niveles elevados de Apo A1 inhiben drásticamente la formación de lesiones endoteliales en pacientes con dislipemia, ésto se produce debido a la capacidad antioxidante de la Apo A1 gracias a la estimulación de la expresión de la enzima antioxidante hemooxigenasa y superóxido dismutasa. El aumento de niveles de HDL y Apo A1 reduce la expresión de citoquinas y moléculas de adhesión celular (211-215). En un estudio realizado en animales el tratamiento con una partícula sintética similar al HDL, mejoró los niveles de marcadores proinflamatorios mejorando los parámetros ecocardiográficos y reduciendo el diámetro del ventrículo izquierdo (212).

En nuestro estudio hemos encontrado asociación negativa entre Apo A1 y parámetros ecocardiográficos de función diastólica, dato que no hemos encontrado en la bibliografía revisada. Dado el papel protector de la Apo A1 reduciendo las complicaciones de la obesidad y a la inhibición de lesiones a nivel vascular junto a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias a nivel celular, los niveles elevados de Apo A1 ejercen un efecto protector para las alteraciones cardiacas en etapas precoces de la vida, entre ellas, la alteración de parámetros ecocardiográficos de función diastólica.

5. VALORACIÓN DE PARÁMETROS DE HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA Y FUNCIÓN DIASTÓLICA COMO MARCADORES DE ALTERACIÓN CARDIACA PRECOZ.

No existen datos en la bibliografía que permitan discernir entre la HVI y la modificación ecocardiográfica de la función diastólica como alteración cardiaca más precoz.

En el análisis estadístico realizado, hemos comparado los principales parámetros ecocardiográficos de función diastólica y de HVI en función del z-IMC (Tabla 9). En la figura 21 se muestra como los parámetros E/E' y PVd son capaces de diferenciar entre los pacientes con obesidad moderada y obesidad extrema, siendo ambos parámetros de función diastólica los más sensibles para diferenciar entre los pacientes con obesidad moderada (z-IMC entre 2 y 4) y los pacientes con obesidad extrema (z-IMC > 4). En nuestro estudio, el análisis estadístico mediante la curva ROC nos permite afirmar que del conjunto de cambios que se producen a nivel cardiaco, los parámetros ecocardiográficos de función diastólica, en concreto el parámetro E/E' parece ser el más sensible y específico en relación a la obesidad.

En resumen, como ya hay estudios que lo refieren, la valoración de la función diastólica mediante el doppler tisular para la determinación del parámetro E/E' parece ser la alteración ecocardiográfica más sensible y precoz en etapas tempranas de la vida cuando todavía no hay alteración de la MVI y de la función sistólica (11, 46).

6. GEOMETRÍA CARDIACA Y OBESIDAD

Los cambios en la geometría cardiaca provocados por la obesidad se producen como resultado de un amplio espectro de factores como son los metabólicos, inflamatorios, neurohormonales, hemodinámicos y de fibrosis miocárdica. (147, 25, 137) (50, 51, 5). En la obesidad el aumento excesivo de tejido adiposo y de la masa magra produce un aumento del volumen sanguíneo central que provoca un aumento del gasto cardíaco conduciendo a la dilatación del ventrículo izquierdo (135, 50, 51, 5). En el caso de los pacientes hipertensos que se caracterizan por un aumento mayor del gasto cardíaco y un aumento de las resistencias vasculares sistémicas se produce una HVI (50, 51, 5) siendo el patrón geométrico más frecuente el de la hipertrofia concéntrica. En nuestro estudio, hemos excluido a los pacientes con HTA, de ahí que el patrón geométrico cardiaco más frecuente sea la hipertrofia excéntrica (46) dado que se produce un aumento del tamaño del DIVI mientras que el GRPP es de tamaño normal. (50, 51, 5).

Los estudios de Alpert (5) han puesto de manifiesto que la HVI excéntrica es un mecanismo de normalización de la tensión en la pared del ventrículo izquierdo que predispone a la disfunción diastólica (50, 51, 5). De hecho en nuestro estudio se ha objetivado una alteración en los parámetros ecocardiográficos de función diastólica más marcada en el grupo de obesos. (50, 51, 5).

Estudios recientes (216, 217) identifican la HVI excéntrica como forma predominante de hipertrofia en los obesos sin HTA. Otros estudios hablan de patrones geométricos distintos a la hipertrofia excéntrica como patrones más frecuentes en pacientes obesos, pero en estos estudios no excluyeron a los pacientes con HTA (218, 219).

7. MIOCARDIOPATÍA DE LA OBESIDAD EN PEDIATRÍA

La obesidad se ha convertido en la mayor epidemia de salud del siglo XXI, se asocia a múltiples factores de riesgo cardiovascular, como son los cambios en el metabolismo lipídico, la tensión arterial elevada, la inflamación vascular, el daño endotelial y la hiperinsulinemia. Además produce un estado proinflamatorio de bajo grado a nivel sistémico, de ahí que podamos considerar a la obesidad como un síndrome en el que a la afectación cardíaca se le conoce como “miocardiopatía de la obesidad”. Los mecanismos a través de los cuales la obesidad produce cambios a nivel cardíaco son múltiples, y no todos ellos son totalmente conocidos. El paciente obeso se caracteriza por presentar un aumento tanto de la precarga como de la poscarga. En nuestro estudio, excluimos a los pacientes hipertensos, pero aún así los pacientes del subgrupo obeso mostraron cifras de tensión arterial más alta que el grupo de los controles grupo de obesos, y por tanto, el grupo obeso tiene mayores resistencias vasculares sistémicas favoreciendo la HVI. En segundo lugar la alteración de la precarga que depende del volumen circulante, del tono venoso, de la activación del sistema renina angiotensina y del tono simpático favorece tanto la HVI como la alteración de parámetros ecocardiográficos de la función diastólica.

Los parámetros ecocardiográficos de función diastólica con mayor asociación con las variables analíticas estudiadas hallados en nuestro son la relación E/E' , la Pvd y la E' . La modificación hallada de los parámetros carga dependientes (E/E' y Pvd) puede explicarse por el aumento del volumen sanguíneo, el aumento del tono simpático y la activación del sistema renina angiotensina que favorecen la reabsorción de sodio a nivel renal. La disminución del parámetro carga independiente (E') en los pacientes obesos se puede explicar por el aumento de la infiltración grasa del miocardio, el aumento de parámetros bioquímicos de daño endotelial (VCAM-11) y estrés oxidativo (RBP4) que provocan una inflamación a nivel de la célula cardíaca favoreciendo la fibrosis miocárdica.

En estudios realizados en pacientes pediátricos sometidos a dieta y ejercicio físico controlado durante 6 semanas y tras una pérdida de peso objetivada, se ha comprobado la normalización de los parámetros ecocardiográficos carga dependientes como son las dimensiones de las cámaras cardíacas y parámetros como PVd, pero no así de los carga independientes como es la E' , reflejo de la fibrosis miocárdica que una vez establecida es irreversible.

Por lo tanto podemos concluir en conocimiento de todo lo anterior, que es necesario una intervención exhaustiva sobre los pacientes pediátricos obesos ya que las alteraciones cardíacas secundarias a la obesidad se producen en

edades tempranas y asintomáticas de la vida, pudiendo monitorizarlas mediante ecocardiografías y asociarlas con parámetros analíticos utilizados en la práctica clínica diaria. Ello reducirá la aparición de eventos cardiovasculares en la edad adulta.

VII. CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

1. Se ha observado en el grupo de pacientes obesos valores más elevados de 8-isoprostano con respecto al grupo de pacientes normopeso de manera estadísticamente significativa, sin embargo, no se ha hallado asociación entre los valores de 8-isoprostano y los parámetros ecocardiográficos estudiados.
2. Debido a la variación del tamaño corporal en los primeros años de vida es de vital importancia utilizar tablas para valorar la presencia de hipertrofia ventricular izquierda según la edad y el sexo en la edad pediátrica.
3. Actualmente, el método de elección para la determinación de la masa ventricular izquierda en niños es la obtención de imágenes en modo M desde el plano paraesternal largo guiadas por imágenes bidimensionales.
4. En estudios en niños, para el ajuste de la masa ventricular izquierda donde se valora el efecto de la obesidad a nivel cardíaco, el método de elección es la masa ventricular izquierda ajustada a la altura elevada a 2,7.
5. En los niños obesos normotensos se han encontrado como principales modificaciones ecocardiográficas morfológicas, valores más elevados de masa ventricular izquierda e índice de masa ventricular izquierda, así como del tamaño de las cavidades cardíacas (diámetro del ventrículo izquierdo, septo interventricular y pared posterior) con respecto al grupo de pacientes sanos.
6. Se ha demostrado como principales modificaciones ecocardiográficas de la función diastólica valores aumentados de la relación E/E' y valores disminuidos de PVd en los pacientes obesos con respecto a los pacientes normopeso.
7. Se ha demostrado relación entre la MVI con marcadores de riesgo cardiovascular clásicos como TG, así como con marcadores de riesgo cardiovascular emergente como GGT y RBP4.
8. Se ha demostrado relación entre E/E' con marcadores de riesgo cardiovascular clásico como HOMA-IR, así como con marcadores emergentes de riesgo cardiovascular como GGT, PCRus y ApoA1 y RBP4 y de daño endotelial como VCAM-1.
9. Se ha observado relación entre PVd con marcadores de riesgo cardiovascular como GGT y PCR us, RBP4 y de daño endotelial como VCAM-1.
10. El parámetro que ha resultado ser más sensible y específico como marcador de alteración cardíaca precoz en pacientes pediátricos sin HTA ha sido la relación E/E'.

Conclusiones

11. La alteración mantenida en los parámetros de riesgo cardiovascular como el RBP4 y de daño endotelial como el VCAM-1 puede indicar la existencia de una alteración cardíaca subyacente.

12. El patrón geométrico más frecuente en el grupo de pacientes obesos sin HTA es la hipertrofia excéntrica.

13. En el seguimiento clínico de los niños obesos, aún sin hipertensión arterial clínicamente demostrada, es imperativo el realizar una ecocardiografía para valorar las alteraciones cardíacas de forma precoz.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Archenti A, Pasqualinotto L: Childhood obesity: The epidemic of the 21st millennium. *Acta Biomed* 2008;79:151-155.
2. Cali AM, Caprio S: Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:S31-S36.
3. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA*. 1999 Oct 27;282(16):1519-22.
4. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-2850.
5. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci*. 2001 Apr; 321:225-236.
6. Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. *Am J Med Sci*. 1993 Aug;306(2):117-23. Review.
7. Mendis S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010 Jul-Aug;53(1):10-4.
8. Li X, Li S, Ulusoy E, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood adiposity as a predictor of cardiac mass in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 2004 Nov 30;110(22):3488-92.
9. Friberg P, Allansdotter-Johnsson A, Ambring A, Ahl R, Arheden H, Framme J, Johansson A, Holmgren D, Wåhlander H, Mårild S. Increased left ventricular mass in obese adolescents. *Eur Heart J*. 2004 Jun;25(11):987-92.
10. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, Lee ET, Best LG, Howard BV, Devereux RB. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 6;47(11):2267-73.
11. Sharpe JA, Naylor LH, Jones TW, Davis EA, O'Driscoll G, Ramsay JM, Green DJ. Impact of obesity on diastolic function in subjects < or = 16 years of age. *Am J Cardiol*. 2006 Sep 1;98(5):691-3.
12. Batalli-Këpuska A, Bajraktari G, Zejnullahu M, Azemi M, Shala M, Batalli A, Ibrahim P, Jashari F, Henein MY. Abnormal systolic and diastolic myocardial function in obese asymptomatic adolescents. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 3;168(3):2347-51.

13. Goran MI, Gower BA. Abdominal obesity and cardiovascular risk in children. *Coron Artery Dis.* 1998; 9:483– 487.
14. Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; Apr; 15:487– 492.
15. Steinberger J, Daniels SR; Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American heart association scientific statement from the atherosclerosis, hypertension, and obesity in the young committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the diabetes committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation.* 2003 Apr 18; 107:1448 –1453.
16. Santos M, Shah AM. Alterations in cardiac structure and function in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2014 May; 16(5):428. doi: 10.1007/s11906-014-0428-x. Review.
17. Hennekens CH, Schneider WR, Barice EJ. Obesity in childhood: introduction and general considerations. *Pediatr Res.* 2007 Jun; 61:634 – 635.
18. Aggoun Y. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Pediatr Res.* 2007 Jun; 61:653– 659.
19. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3; 350:2362–2374.
20. De Simone G, Izzo R, Chinali M, De Marco M, Casalnuovo G, Rozza F, Girfoglio D, Iovino GL, Trimarco B, De Luca N. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertension.* 2010 Jul;56(1):99-104.
21. Pennacchini E, Musumeci MB, Fierro S, Francia P, Autore C. Distinguishing hypertension from hypertrophic cardiomyopathy as a cause of left ventricular hypertrophy. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015 Mar;17(3):239-41.
22. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation* 2004 Nov; 110: 3081-7.
23. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Vecci E, Tiberti C, Di Mario U, et al. Relationship of insulin sensitivity and leftventricular mass in uncomplicated obesity. *Obes Res.* 2003 Apr; 11:518-24.
24. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res.* 2014 Oct;164(4):345-56.

25. Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Palagi C, Delle Donne MG, Fierabracci P, Marsili A, Talini E, Giannetti M, Biadi O, Balbarini A, Mariani M, Pinchera A. Obesity cardiomyopathy: is it a reality? An ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006 Aug;19(8):1063-71.
26. Willens HJ, Chakko SC, Lowery MH, Byers P, Labrador E, Gallagher A, Castrillon JC, Myerburg RJ. Tissue Doppler imaging of the right and left ventricle in severe obesity (body mass index >35 kg/m²). *Am J Cardiol.* 2004 Oct 15;94(8):1087-90.
27. Hill DJ, Milner RD. Insulin as a growth factor. *Pediatr Res.* 1985 Sep;19(9):879-86. Review.
28. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990 May 31;322(22):1561-6.
29. McNulty PH, Louard RJ, Deckelbaum LI, Zaret BL, Young LH. Hyperinsulinemia inhibits myocardial protein degradation in patients with cardiovascular disease and insulin resistance. *Circulation.* 1995 Oct 15;92(8):2151-6.
30. Ilcic A, Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Howard BV. Associations of insulin levels with left ventricular structure and function in American Indians: the strong heart study. *Diabetes.* 2002 May;51(5):1543-7.
31. Aasum E, Hafstad AD, Severson DL, Larsen TS. Age-dependent changes in metabolism, contractile function, and ischemic sensitivity in hearts from db/db mice. *Diabetes.* 2003 Feb;52(2):434-41.
32. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med.* 2002;53:319-36. Review.
33. Alpert MA, Lambert CR, Terry BE, Cohen MV, Mukerji V, Massey CV, Hashimi MW, Panayiotou H. Influence of left ventricular mass on left ventricular diastolic filling in normotensive morbid obesity. *Am Heart J.* 1995 Nov;130(5):1068-73.
34. Movahed MR, Saito Y. Obesity is associated with left atrial enlargement, E/A reversal and left ventricular hypertrophy. *Exp Clin Cardiol.* 2008 Summer;13(2):89-91.
35. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 May;288(5):H2031-41.

36. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003 Sep;144(9):3765-73.
37. Yamagishi S, Nakamura K, Jinnouchi Y, Takenaka K, Imaizumi T. Molecular mechanisms for vascular injury in the metabolic syndrome. *Drugs Exp Clin Res*. 2005;31(3):123-9.
38. Almanza-Perez JC, Alarcon-Aguilar FJ, Blancas-Flores G, Campos-Sepulveda AE, Roman-Ramos R, Garcia-Macedo R, Cruz M. Glycine regulates inflammatory markers modifying the energetic balance through PPAR and UCP-2. *Biomed Pharmacother*. 2010 Oct;64(8):534-40.
39. Hogg N, Berlin C. Structure and function of adhesion receptors in leukocyte trafficking. *Immunol Today*. 1995 Jul;16(7):327-30. Review.
40. Bo S, Mandrile C, Milanese N, Pagani A, Gentile L, Gambino R, Villosi P, Ghinamo L, Canil S, Durazzo M, Cassader M, Cavallo-Perin P. Is left ventricular hypertrophy a low-level inflammatory state? A population-based cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 Aug;22(8):668-76.
41. Verdecchia, P., Porcellati, C., Reboldi, G., Gattobigio, R., Borgioni, C., Pearson, T.A. et al, Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation*. 2001;104:2039–2044.
42. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, Tracy R, Jacobs DR Jr. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation*. 2005 Apr 19;111(15):1985-91.
43. Codoñer-Franch P, Valls-Bellés V, Arilla-Codoñer A, Alonso-Iglesias E. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative Stress. *Transl Res*. 2011 Dec;158(6):369-84.
44. Porcar-Almela M, Codoñer-Franch P, Tuzón M, Navarro-Solera M, Carrasco-Luna J, Ferrando J. Left ventricular diastolic function and cardiometabolic factors in obese normotensive children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Jan;25(1):108-15.
45. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev*. 2008 Apr;88(2):389-419. Review.
46. Harmancey R, Wilson CR, Taegtmeier H. Adaptation and maladaptation of the heart in obesity. *Hypertension*. 2008 Aug;52(2):181-7.
47. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, Best LG, Lee ET, Russell M, Howard BV, Devereux RB. Cardiac markers of pre-clinical disease in adolescents with

the metabolic syndrome: the strong heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 9;52(11):932-8.

48. Di Salvo G, Pacileo G, Del Giudice EM, Natale F, Limongelli G, Verrengia M, Rea A, Fratta F, Castaldi B, D'Andrea A, Calabrò P, Miele T, Coppola F, Russo MG, Caso P, Perrone L, Calabrò R. Abnormal myocardial deformation properties in obese, non-hypertensive children: an ambulatory blood pressure monitoring, standard echocardiographic, and strain rate imaging study. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(22):2689-95.

49. Koç F, Tokaç M, Kaya C, Kayrak M, Yazıcı M, Karabağ T, Vatankulu MA, Ayhan S, Demir K. Diastolic functions and myocardial performance index in obese patients with or without metabolic syndrome: a tissue Doppler study. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2010 Sep;38(6):400-4.

50. Alexander LM. Guidelines for hypertension treatment: applications for primary care practice a review of the JNC VI report. *Lippincotts Prim Care Pract*. 1998 Sep-Oct;2(5):485-97. Review.

51. Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007 Aug;4(8):436-43. Review.

52. Murdolo G, Angeli F, Reboldi G, Di Giacomo L, Aita A, Bartolini C, Vedecchia P. Left ventricular hypertrophy and obesity: only a matter of fat? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015 Mar;22(1):29-41.

53. de Simone G, Izzo R, De Luca N, Gerds E. Left ventricular geometry in obesity: Is it what we expect? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Oct;23(10):905-12.

54. Mitchell BM, Gutin B, Kapuku G, Barbeau P, Humphries MC, Owens S, et al. Left ventricular structure and function in obese adolescents: relations to cardiovascular fitness, percent body fat, and visceral adiposity, and effects of physical training. *Pediatrics* 2002 May; 109: E73-3.

55. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004;79:379-84.

56. Ghanem S, Mostafa M, Ayad S. Early echocardiography abnormalities in obese children and adolescent and reversibility of these abnormalities after significant weight reduction. *J Saudi Heart Assoc*. 2010 Jan;22(1):13-8.

57. Zeybek C, Celebi A, Aktuglu-Zeybek C, Onal H, Yalcin Y, Erdem A, Akdeniz C, Imanov E, Altay S, Aydin A. The effect of low-carbohydrate diet on left ventricular diastolic function in obese children. *Pediatr Int*. 2010 Apr;52(2):218-23.

58. Lombera Romero F, Barrios Alonso V, Soria Arcos F, Placer Peralta L, Cruz Fernández JM, Tomás Abadal L, Rodríguez Padial L, González Juanatey JR. (Spanish Society of Cardiology practice guidelines on arterial hypertension). *Rev Esp Cardiol*. 2000 Jan;53(1):66-90
59. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977 Apr;55(4):613-8.
60. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57:450-458.
61. Pons Lladó G, Carreras F, Borrás X, Llauger J, Palmer J. Comparative study of echocardiography and magnetic resonance imaging in the assessment of left ventricular mass. *Rev Esp Cardiol*. 2001 Jan;54(1):22-8.
62. Devereux RB, Casale PN, Hammond IW, Savage DD, Alderman MH, Campo E, Alonso DR, Laragh JH. Echocardiographic detection of pressure overload left ventricular hypertrophy: effect of criteria and patient population. *J Clin Hypertens*. 1987 Mar;3(1):66-78.
63. Gardin JM, Arnold A, Gottdiener JS, Wong ND, Fried LP, Klopfenstein HS, O'Leary DH, Tracy R, Kronmal R. Left ventricular mass in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Hypertension*. 1997 May;29(5):1095-103.
64. Skelton TN, Andrew ME, Arnett DK, Burchfiel CM, Garrison RJ, Samdarshi TE, Taylor HA, Hutchinson RG. Echocardiographic left ventricular mass in African-Americans: the Jackson cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Echocardiography*. 2003 Feb;20(2):111-20.
65. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of TwoDimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989 Sep-Oct;2(5):358-67. Review.
66. Katsuki K, Nakatani S, Kanzaki H, Hanatani A, Tanaka N, Nakasone I, Masuda Y, Yamagishi M, Miyatake K. (Clinical validation of accuracy of anatomical M-mode measurements: effect of harmonic imaging). *J Cardiol*. 2001 Jan;37(1):35-42.
67. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellika PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in conjunction with the

European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.

68. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001 Nov 17;358(9294):1682-6.

69. Coca A, Gabriel R, de la FM, Lopez-Sendon JL, Fernandez R, Sagastagoitia JD, Garcia JJ, Barajas R: The impact of different echocardiographic diagnostic criteria on the prevalence of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: the VITAE study. *Ventriculo Izquierdo Tension Arterial Espana*. *J Hypertens* 1999, 17:1471-1480.

70. Katsuki K, Nakatani S, Kanzaki H, Hanatani A, Tanaka N, Nakasone I, Masuda Y, Yamagishi M, Miyatake K: Clinical validation of accuracy of anatomical M-mode measurements: effect of harmonic imaging). *J Cardiol* 2001, 37:35-42.

71. Arnett DK, Skelton TN, Liebson PR, Benjamin E, Hutchinson RG: Comparison of m-mode echocardiographic left ventricular mass measured using digital and strip chart readings: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Cardiovasc Ultrasound* 2003, 1:8.

72. Park SH, Shub C, Nobrega TP, Bailey KR, Seward JB: Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography: correlation with autopsy and M-mode echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996, 9:119-128.

73. Paczek A, Gardin JM, Hardin JM, Anton-Culver H, Kurosaki T, Hsu C, Bild DE: Comparison of M-mode and two-dimensional echocardiographic algorithms used to estimate left ventricular mass: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *J Am Soc Echocardiogr* 1995, 8:780-792.

74. Vuille C, Weyman A: Left Ventricle I: General Considerations, assessment of chamber size and function. In *Principles and Practice of Echocardiography* 2nd edition. Edited by: Weyman A. Malvern, Pennsylvania: Lea & Febinger; 1994:575-624.

75. Tortoledo FA, Quinones MA, Fernandez GC, Waggoner AD, Winters WL Jr: Quantification of left ventricular volumes by two dimensional echocardiography: a simplified and accurate approach. *Circulation* 1983, 67:579-584.

76. Henry, W.L., Ware, J., Gardin, J.M. et al, Echocardiographic measurements in normal subjects (Growth-related changes that occur between infancy and early adulthood) . *Circulation*. 1978;57:278-285.

77. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Aug;21(8):922-34.
78. Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight are known. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863-871.
79. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, Kligfield P, Eisenberg RR, Hammond IW, Miller DH, Reis G, Alderman MH, Laragh JH. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol*. 1984 Dec;4(6):1222-30.
80. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Nov 1;20(5):1251-60.
81. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol*. 1987 Apr 15;59(9):956-60.
82. McNiece KL, Gupta-Malhotra M, Samuels J, Bell C, Garcia K, Poffenbarger T, Sorof JM, Portman RJ; National High Blood Pressure Education Program Working Group. Left ventricular hypertrophy in hypertensive adolescents: analysis of risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group staging criteria. *Hypertension*. 2007 Aug;50(2):392-5.
83. de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Meyer RA. Gender differences in left ventricular growth. *Hypertension*. 1995 Dec;26(6 Pt 1):979-83.
84. Liao Y, Cooper RS, Durazo-Arvizu R, Mensah GA, Ghali JK. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Mar 1;29(3):641-7.
85. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A, Seminara G, Stancanelli B, Malatino LS; CREED Investigators. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Dec;12(12):2768-74.
86. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barré PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol*. 1995 Jun;5(12):2024-31.
87. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Witt S, Meyer RA. Effect of lean body mass, fat mass, blood pressure, and sexual maturation on left ventricular mass in children and adolescents. Statistical, biological, and clinical significance. *Circulation*. 1995 Dec 1;92(11):3249-54.

88. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Meyer RA. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 1995 Oct 1;76(10):699-701.
89. Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation.* 1998 May 19;97(19):1907-11.
90. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1991 Jul 10;266(2):231-6.
91. McMahon LP, Roger SD, Levin A; Slimheart Investigators Group. Development, prevention, and potential reversal of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Jun;15(6):1640-7.
92. Rigatto C, Foley RN, Kent GM, Guttmann R, Parfrey PS. Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplantation.* 2000 Aug 27;70(4):570-5.
93. Daniels SR, Meyer RA, Liang YC, Bove KE. Echocardiographically determined left ventricular mass index in normal children, adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol.* 1988 Sep;12(3):703-8.
94. Amin RS, Kimball TR, Bean JA, Jeffries JL, Willging JP, Cotton RT, Witt SA, Glascock BJ, Daniels SR. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 May 15;165(10):1395-9.
95. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-1558
96. Hanevold C, Waller J, Daniels S, Portman R, Sorof J; International Pediatric Hypertension Association. The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: a collaborative study of the International Pediatric Hypertension Association. *Pediatrics.* 2004 Feb;113(2):328-33.
97. Matteucci MC, Wühl E, Picca S, Mastrostefano A, Rinelli G, Romano C, Rizzoni G, Mehls O, de Simone G, Schaefer F; ESCAPE Trial Group. Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Jan;17(1):218-26.

98. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Meyer RA, Khoury P, Strife CF. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatr Nephrol*. 2000 Sep;14(10-11):898-902.
99. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Khoury P, Strife CF. Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2001 Apr;16(4):318-23.
100. Maravall M, Lurbe E. Left ventricular characteristics in obesity and hypertension. *An Pediatr (Barc)*. 2012 Jan;76(1):1-3.
101. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Jun;22(6):709-14.
102. Sorof JM, Cardwell G, Franco K, Portman RJ. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension*. 2002 Apr;39(4):903-8.
103. Malcolm DD, Burns TL, Mahoney LT, Lauer RM. Factors affecting left ventricular mass in childhood: the Muscatine Study. *Pediatrics*. 1993 Nov;92(5):703-9.
104. Daniels SR. Hypertension-induced cardiac damage in children and adolescents. *Blood Press Monit*. 1999 Jun-Aug;4(3-4):165-70. Review.
105. Lurbe E, Sorof JM, Daniels SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr*. 2004 Jan;144(1):7-16.
106. McNiece KL, Gupta-Malhotra M, Samuels J, Bell C, Garcia K, Poffenbarger T, Sorof JM, Portman RJ; National High Blood Pressure Education Program Working Group. Left ventricular hypertrophy in hypertensive adolescents: analysis of risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group staging criteria. *Hypertension*. 2007 Aug;50(2):392-5.
107. Schillaci G, Verdecchia P, Reboldi G, Pede S, Porcellati C. Subclinical left ventricular dysfunction in systemic hypertension and the role of 24-hour blood pressure. *Am J Cardiol*. 2000 Sep 1;86(5):509-13.
108. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Nov;32(5):1454-9.
109. Sjögren AL. Left ventricular wall thickness determined by ultrasound in 100 subjects without heart disease. *Chest*. 1971 Oct;60(4):341-6.

110. Savage DD. Echocardiographic left ventricular hypertrophy in blacks. *J Clin Hypertens*. 1987 Sep;3(3 Suppl):61S-68S. Review.
111. Li L, Shigematsu Y, Hamada M, Hiwada K. Relative wall thickness is an independent predictor of left ventricular systolic and diastolic dysfunctions in essential hypertension. *Hypertens Res*. 2001 Sep;24(5):493-9.
112. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991 Mar 1;114(5):345-52.
113. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Mar 15;25(4):871-8.
114. Krumholz HM¹, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Mar 15;25(4):879-84
115. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, Iuchi A, Fukuda N, Ito S. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol*. 1997 Apr 1;79(7):921-8.
116. Pirat B, Zoghbi WA. Echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2007 Sep;7(3):310-5.
117. Shah N, Chintala K, Aggarwal S. Electrocardiographic strain pattern in children with left ventricular hypertrophy: a marker of ventricular dysfunction. *Pediatr Cardiol*. 2010 Aug;31(6):800-6.
118. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, Riemersma RA, Fenn LN, Fox KA, McDicken WN. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1994 Sep-Oct;7(5):441-58.
119. Uluçay A, Tatli E. (Myocardial performance index). *Anadolu Kardiyol Derg*. 2008 Apr;8(2):143-8. Review. Turkish.
120. Chakko S, Girgis I, Contreras G, Perez G, Kessler KM, Myerburg RJ. Effects of hemodialysis on left ventricular diastolic filling. *Am J Cardiol*. 1997 Jan 1;79(1):106-8.
121. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling

velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2002 Apr 23;105(16):1928-33.

122. Schillaci G, Pasqualini L, Verdecchia P, Vaudo G, Marchesi S, Porcellati C, de Simone G, Mannarino E. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jun 19;39(12):2005-11.

123. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):194-202.

124. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Mar 15;37(4):1042-8

125. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Di Tullio MR. Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease. *Eur J Heart Fail*. 2010 May;12(5):454-61.

126. Pascual M, Pascual DA, Soria F, Vicente T, Hernández AM, Tébar FJ, Valdés M. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart*. 2003 Oct;89(10):1152-6.

127. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Jul;30(1):8-18. Review.

128. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Di Tullio MR. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar 22;57(12):1368-74.

129. Mehta SK, Holliday C, Hayduk L, Wiersma L, Richards N, Younoszai A. Comparison of myocardial function in children with body mass indexes ≥ 25 versus those < 25 kg/m². *Am J Cardiol*. 2004 Jun 15;93(12):1567-9.

130. Harada K, Orino T, Takada G. Body mass index can predict left ventricular diastolic filling in asymptomatic obese children. *Pediatr Cardiol*. 2001 Jul-Aug;22(4):273-8.

131. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Mar;10(2):165-93

132. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol.* 2003 Mar 15;91(6):780-4.
133. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Nov 15;30(6):1527-33.
134. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000 Oct 10;102(15):1788-94.
135. Hirschler V, Acebo HL, Fernandez GB, Ferradas S, Oestreicher K. Association between left atrial size and measures of adiposity among normal adolescent boys. *Pediatr Cardiol.* 2012 Feb;33(2):245-51.
136. Gutin B, Treiber F, Owens S, Mensah GA. Relations of body composition to left ventricular geometry and function in children. *J Pediatr.* 1998 Jun;132(6):1023-7.
137. Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, Dávila-Román VG. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Apr 21;43(8):1399-404.
138. Dhuper S, Abdullah RA, Weichbrod L, Mahdi E, Cohen HW. Association of obesity and hypertension with left ventricular geometry and function in children and adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 2011 Jan;19(1):128-33
139. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Jan;37(1):278-85.
140. Hasegawa H, Little WC, Ohno M, Brucks S, Morimoto A, Cheng HJ, Cheng CP. Diastolic mitral annular velocity during the development of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003 May 7;41(9):1590-7.
141. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Aug;30(2):474-80.

142. Graham RJ, Gelman JS, Donelan L, Mottram PM, Peverill RE. Effect of preload reduction by haemodialysis on new indices of diastolic function. *Clin Sci (Lond)*. 2003 Oct;105(4):499-506.
143. Gnani R, Spagnoli TD, Galotto C, Pugliese E, Carta A, Cesari L. Socioeconomic status, overweight and obesity in prepubertal children: a study in an area of Northern Italy. *Eur J Epidemiol*. 2000;16(9):797-803.
144. Ozdemir O, Hizli S, Abaci A, Agladioglu K, Aksoy S. Echocardiographic measurement of epicardial adipose tissue in obese children. *Pediatr Cardiol*. 2010 Aug;31(6):853-60.
145. Kibar AE, Pac FA, Ballı S, Oflaz MB, Ece I, Bas VN, Aycan Z. Early subclinical left-ventricular dysfunction in obese nonhypertensive children: a tissue Doppler imaging study. *Pediatr Cardiol*. 2013 Aug;34(6):1482-90.
146. Masiha S, Sundström J, Lind L. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J Hum Hypertens*. 2013 Jan;27(1):13-7.
147. Kosmala W, Wong C, Kuliczkowska J, Leano R, Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH. Use of body weight and insulin resistance to select obese patients for echocardiographic assessment of subclinical left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2008 May 1;101(9):1334-40.
148. Vasan RS. Cardiac function and obesity. *Heart*. 2003 Oct;89(10):1127-9.
149. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000 May 6;320(7244):1240-3.
150. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Garza C, Yang H; WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes. *Public Health Nutr*. 2006 Oct;9(7):942-7.
151. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007 Sep;85(9):660-7.
152. Kéké LM, Samouda H, Jacobs J, di Pompeo C, Lemdani M, Hubert H, Zitouni D, Guinhouya BC. Body mass index and childhood obesity classification systems: A comparison of the French, International Obesity Task Force (IOTF) and World Health Organization (WHO) references. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2015 May 20.

153. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GG, Devlin AM. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 8;62(15):1309-19.
154. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978 Dec;58(6):1072-83.
155. Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Catalán V, Ramírez B, Silva C, Rotellar F, Gil MJ, Salvador J, Frühbeck G. Serum retinol-binding protein 4 is not increased in obesity or obesity-associated type 2 diabetes mellitus, but is reduced after relevant reductions in body fat following gastric bypass. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Aug;69(2):208-15.
156. Berndt G, Grosser N, Hoogstraate J, Schröder H. AZD3582 increases heme oxygenase-1 expression and antioxidant activity in vascular endothelial and gastric mucosal cells. *Eur J Pharm Sci*. 2005 Jun;25(2-3):229-35.
157. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L, Meyer J. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001 Sep 18;104(12):1336-42.
158. Alpert MA, Chan EJ. Left ventricular morphology and diastolic function in severe obesity: current views. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 Jan;65(1):1-3.
159. Crowley DI, Khoury PR, Urbina EM, Ippisch HM, Kimball TR. Cardiovascular impact of the pediatric obesity epidemic: higher left ventricular mass is related to higher body mass index. *J Pediatr*. 2011 May;158(5):709-714.e1.
160. de Jonge LL, van Osch-Gevers L, Willemsen SP, Steegers EA, Hofman A, Helbing WA, Jaddoe VW. Growth, obesity, and cardiac structures in early childhood: the Generation R Study. *Hypertension*. 2011 May;57(5):934-40.
161. Yu JJ, Yeom HH, Chung S, Park Y, Lee DH. Left atrial diameters in overweight children with normal blood pressure. *J Pediatr*. 2006 Mar;148(3):321-5.
162. Harris KC, Al Saloos HA, De Souza AM, Sanatani S, Hinchliffe M, Potts JE, Sandor GG. Biophysical properties of the aorta and left ventricle and exercise capacity in obese children. *Am J Cardiol*. 2012 Sep 15;110(6):897-901.
163. Koopman LP, McCrindle BW, Slorach C, Chahal N, Hui W, Sarkola T, Manlhiot C, Jaeggi ET, Bradley TJ, Mertens L. Interaction between myocardial

and vascular changes in obese children: a pilot study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012 Apr;25(4):401-410.e1.

164. Lieb W, Sullivan LM, Aragam J, Harris TB, Roubenoff R, Benjamin EJ, Vasan RS. Relation of serum leptin with cardiac mass and left atrial dimension in individuals >70 years of age. *Am J Cardiol*. 2009 Aug 15;104(4):602-5.

165. Di Bonito P, Capaldo B, Forziato C, Sanguigno E, Di Fraia T, Scilla C, Cavuto L, Saitta F, Sibilio G, Moio N. Central adiposity and left ventricular mass in obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008 Nov;18(9):613-7.

166. Van Putte-Katier N, Rooman RP, Haas L, Verhulst SL, Desager KN, Ramet J, Suys BE. Early cardiac abnormalities in obese children: importance of obesity per se versus associated cardiovascular risk factors. *Pediatr Res*. 2008 Aug;64(2):205-9.

167. Mehta SK, Richards N, Lorber R, Rosenthal GL. Abdominal obesity, waist circumference, body mass index, and echocardiographic measures in children and adolescents. *Congenit Heart Dis*. 2009 SepOct;4(5):338-47.

168. Schuster DP. Changes in physiology with increasing fat mass. *Semin Pediatr Surg*. 2009 Aug;18(3):126-35.

169. Atabek ME, Akyüz E, Selver Eklioğlu B, Çimen D. The relationship between metabolic syndrome and left ventricular mass index in obese children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(3):132-8.

170. Saltijeral A, Isla LP, Pérez-Rodríguez O, Rueda S, Fernandez-Golfín C, Almeria C, Rodrigo JL, Gorissen W, Rementeria J, Marcos-Alberca P, Macaya C, Zamorano J. Early myocardial deformation changes associated to isolated obesity: a study based on 3D-wall motion tracking analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Nov;19(11):2268-73.

171. Lorch SM, Sharkey A. Myocardial velocity, strain, and strain rate abnormalities in healthy obese children. *J Cardiometab Syndr*. 2007 Winter;2(1):30-4.

172. Ozcetin M, Celikyay ZR, Celik A, Yilmaz R, Yerli Y, Erkorkmaz U. The importance of carotid artery stiffness and increased intima-media thickness in obese children. *S Afr Med J*. 2012 Mar 8;102(5):295-9.

173. Del Río-Camacho G, Domínguez-Garrido MN, Pita J, Aragón I, Collado R, Soriano-Guillén L. (Left ventricular mass, forced baseline spirometry and adipocytokine profiles in obese children with and without metabolic syndrome). *An Pediatr (Barc)*. 2013 Jan;78(1):27-34.

174. Codoñer-Franch P, Mora-Herranz A, Simó-Jordá R, Pérez-Rambla C, Boix-García L, Faus-Pérez A. Retinol-binding protein 4 levels are associated with measures of liver and renal function and oxidant/antioxidant status in obese children. *J Pediatr*. 2013 Aug;163(2):593-5.
175. Niemann B, Chen Y, Teschner M, Li L, Silber RE, Rohrbach S. Obesity induces signs of premature cardiac aging in younger patients: the role of mitochondria. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 1;57(5):577-85.
176. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Di Tullio MR. Left atrial minimum volume and reservoir function as correlates of left ventricular diastolic function: impact of left ventricular systolic function. *Heart*. 2012 May;98(10):813-20.
177. Kamal NN, Ragy MM. The effects of exercise on C-reactive protein, insulin, leptin and some cardiometabolic risk factors in Egyptian children with or without metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2012 Jun 12;4(1):27.
178. Shiojima I, Yefremashvili M, Luo Z, Kureishi Y, Takahashi A, Tao J, Rosenzweig A, Kahn CR, Abel ED, Walsh K. Akt signaling mediates postnatal heart growth in response to insulin and nutritional status. *J Biol Chem*. 2002 Oct 4;277(40):37670-7.
179. Sasson Z, Rasooly Y, Bhesania T, Rasooly I. Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese. *Circulation*. 1993 Oct;88(4 Pt 1):1431-6.
180. Wilkenshoff UM, Hatle L, Sovany A, Wranne B, Sutherland GR. Age-dependent changes in regional diastolic function evaluated by color Doppler myocardial imaging: a comparison with pulsed Doppler indexes of global function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001 Oct;14(10):959-69.
181. Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, Lam PK, Sanderson JE. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 5;41(5):820-6.
182. Zarich, S.W., Kowalchuk, G.J., McGuire, M.P., Benotti, P.N., Mascioli, E.A., Nesto, R.W. Left ventricular filling abnormalities in asymptomatic morbid obesity. *Am J Cardiol*. 1991;68:377-381.
183. Dela Cruz CS, Matthay RA. Role of obesity in cardiomyopathy and pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2009 Sep;30(3):509-23, ix.
184. Harte A, McTernan P, Chetty R, Coppack S, Katz J, Smith S, Kumar S. Insulin-mediated upregulation of the renin angiotensin system in human

- subcutaneous adipocytes is reduced by rosiglitazone. *Circulation*. 2005 Apr 19;111(15):1954-61.
185. Laviades C, Varo N, Díez J. Transforming growth factor beta in hypertensives with cardiorenal damage. *Hypertension*. 2000 Oct;36(4):517-22.
186. Robert V, Silvestre JS, Charlemagne D, Sabri A, Trouvé P, Wassef M, Swynghedauw B, Delcayre C. Biological determinants of aldosterone-induced cardiac fibrosis in rats. *Hypertension*. 1995 Dec;26(6 Pt 1):971-8.
187. Brilla CG. Renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial fibrosis. *Cardiovasc Res*. 2000 Jul;47(1):1-3.
188. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Szczepanik-Osadnik H, Mysiak A, O'Moore-Sullivan T, Marwick TH. A randomized study of the beneficial effects of aldosterone antagonism on LV function, structure, and fibrosis markers in metabolic syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Dec;4(12):1239-49.
189. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation*. 2000 Nov 28;102(22):2700-6. Erratum in: *Circulation* 2001 Jan 23;103(3):476.
190. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, Fay R, Nuée J, Ketelslegers JM, Vincent J, Pitt B, Zannad F. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation*. 2009 May 12;119(18):2471-9.
191. White PC. Aldosterone: direct effects on and production by the heart. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2376-83. Review.
192. Di Bello V, Giampietro O, Pedrinelli R, Matteucci E, Giorgi D, Bertini A, Bianchi M, Ferdeghini M, Boldrini E, Dell'Omo G, Paterni M, Giusti C. Can insulin action induce myocardial texture alterations in essential hypertension? *Am J Hypertens*. 1999 Mar;12(3):283-90.
193. Mizushige K, Yao L, Noma T, Kiyomoto H, Yu Y, Hosomi N, Ohmori K, Matsuo H. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation*. 2000 Feb 29;101(8):899-907.
194. Van Gaal LF, Zhang A, Steijaert MM, De Leeuw IH. Human obesity: from lipid abnormalities to lipid oxidation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995 Sep;19 Suppl 3:S21-6. Review.

195. Kamalov G, Zhao W, Zhao T, Sun Y, Ahokas RA, Marion TN, Al Darazi F, Gerling IC, Bhattacharya SK, Weber KT. Atrophic cardiomyocyte signaling in hypertensive heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013 Dec;62(6):497-506.
196. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, Gaziano JM, Lynch SM, Shyr Y, Strauss WE, Oates JA, Roberts LJ 2nd. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med*. 1995 May 4;332(18):1198-203.
197. Minuz P, Patrignani P, Gaino S, Degan M, Menapace L, Tommasoli R, Seta F, Capone ML, Tacconelli S, Palatresi S, Bencini C, Del Vecchio C, Mansueto G, Arosio E, Santonastaso CL, Lechi A, Morganti A, Patrono C. Increased oxidative stress and platelet activation in patients with hypertension and renovascular disease. *Circulation*. 2002 Nov 26;106(22):2800-5.
198. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002 Feb 19;105(7):804-9.
199. Wang AY, Lam CW, Wang M, Woo J, Chan IH, Lui SF, Sanderson JE, Li PK. Circulating soluble vascular cell adhesion molecule 1: relationships with residual renal function, cardiac hypertrophy, and outcome of peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005 Apr;45(4):715-29.
200. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*. 1998 Jan 10;351(9096):88-92.
201. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L, Meyer J. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001 Sep 18;104(12):1336-42.
202. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Increased levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 are associated with risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Hoorn study. *Diabetes*. 2000 Mar;49(3):485-91.
203. Kuroda YT, Komamura K, Tatsumi R, Mori K, Yoneda K, Katayama Y, Shigemoto S, Miyatake K, Hanafusa T. Vascular cell adhesion molecule-1 as a biochemical marker of left ventricular mass in the patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2001 Sep;14(9 Pt 1):868-72.
204. Dzau VJ. Pathobiology of atherosclerosis and plaque complications. *Am Heart J*. 1994 Dec;128(6 Pt 2):1300-4. Review.

205. Sugano M, Tsuchida K, Makino N. High-density lipoproteins protect endothelial cells from tumor necrosis factor- α -induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Jun 16;272(3):872-6.
206. Won JC, Park CY, Oh SW, Lee ES, Youn BS, Kim MS. Plasma clusterin (ApoJ) levels are associated with adiposity and systemic inflammation. *PLoS One*. 2014 Jul 30;9(7):e103351.
207. Ambrosio G, Zweier JL, Duilio C, Kuppusamy P, Santoro G, Elia PP, Tritto I, Cirillo P, Condorelli M, Chiariello M, et al. Evidence that mitochondrial respiration is a source of potentially toxic oxygen free radicals in intact rabbit hearts subjected to ischemia and reflow. *J Biol Chem*. 1993 Sep 5;268(25):18532-41.
208. Zahler S, Becker BF. Indirect enhancement of neutrophil activity and adhesion to cultured human umbilical vein endothelial cells by isoprostanes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 1999 Jul;57(5-6):319-31.
209. Kalakech H, Hibert P, Prunier-Mirebeau D, Tamareille S, Letournel F, Macchi L, Pinet F, Furber A, Prunier F. RISK and SAFE signaling pathway involvement in apolipoprotein A-I-induced cardioprotection. *PLoS One*. 2014 Sep 19;9(9):e107950.
210. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, French BC, Phillips JA, Mucksavage ML, Wilensky RL, Mohler ER, Rothblat GH, Rader DJ. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Jan 13;364(2):127-35.
211. Garber SL, Mirochnik Y, Brecklin CS, Unemori EN, Singh AK, Slobodskoy L, Grove BH, Arruda JA, Dunea G. Relaxin decreases renal interstitial fibrosis and slows progression of renal disease. *Kidney Int*. 2001 Mar;59(3):876-82.
212. Datta YH, Ewenstein BM. Regulated secretion in endothelial cells: biology and clinical implications. *Thromb Haemost*. 2001 Nov;86(5):1148-55. Review.
213. Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Datta G, Garber D, Fogelman AM. Human apolipoprotein A-I and A-I mimetic peptides: potential for atherosclerosis reversal. *Curr Opin Lipidol*. 2004 Dec;15(6):645-9. Review.
214. Ou J, Wang J, Xu H, Ou Z, Sorci-Thomas MG, Jones DW, Signorino P, Densmore JC, Kaul S, Oldham KT, Pritchard KA Jr. Effects of D-4F on vasodilation and vessel wall thickness in hypercholesterolemic LDL receptor-null and LDL receptor/apolipoprotein A-I double-knockout mice on Western diet. *Circ Res*. 2005 Nov 25;97(11):1190-7.

215. Kruger AL, Peterson S, Turkseven S, Kaminski PM, Zhang FF, Quan S, Wolin MS, Abraham NG. D-4F induces heme oxygenase-1 and extracellular superoxide dismutase, decreases endothelial cell sloughing, and improves vascular reactivity in rat model of diabetes. *Circulation*. 2005 Jun 14;111(23):3126-34.
216. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Di Mario U, Leonetti F. Adapted changes in left ventricular structure and function in severe uncomplicated obesity. *Obes Res*. 2004 Oct;12(10):1616-21.
217. Luaces M, Martínez-Martínez E, Medina M, Miana M, González N, Fernández-Pérez C, Cachofeiro V. The impact of bariatric surgery on renal and cardiac functions in morbidly obese patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Dec;27 Suppl 4:iv53-7.
218. Woodiwiss AJ, Norton GR. Obesity and left ventricular hypertrophy: the hypertension connection. *Curr Hypertens Rep*. 2015 Apr;17(4):539.
219. Avelar E, Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Strong M, Pendleton RC, Segerson N, Adams TD, Gress RE, Hunt SC, Litwin SE. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertension*. 2007 Jan;49(1):34-9. Epub 2006 Nov 27.

XI. ANEXOS

ANEXO I. ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. PRINCIPALES PLANOS ECOCARDIOGRÁFICOS.....	25
FIGURA 2. PLANO SUBCOSTAL.....	26
FIGURA 3. PLANO APICAL.....	26
FIGURA 4. PLANO PARAESTERNAL CORTO.....	26
FIGURA 5. PLANO PARAESTERNAL LARGO.....	27
FIGURA 6. MODO BIDIMENSIONAL.....	27
FIGURA 7. IMAGEN EN MODO M.....	27
FIGURA 8. IMAGEN DOPPLER.....	28
FIGURA 9. DOPPLER COLOR.....	28
FIGURA 10. DOPPLER COLOR PULSADO.....	29
FIGURA 11. MEDICIÓN ESTRUCTURAS DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO..	31
FIGURA 12. PERCENTILES DE MVli.....	35
FIGURA 13. PLANO APICAL.....	41
FIGURA 14. DOPPLER COLOR TRANSMITRAL.....	42
FIGURA 15. FLUJO VENOSO PULMONAR.....	43
FIGURA 16. DOPPLER TISULAR EN ANILLO MITRAL.....	44
FIGURA 17. MODO M DEL EJE LARGO FEL VENTRÍCULO IZQUIERDO....	66
FIGURA 18. DOPPLER TRANSMITRAL.....	68
FIGURA 19. DOPPLER DEL FLUJO VENOSO PULMONAR.....	69
FIGURA 20. DOPPLER TISULAR PULSADO.....	70
FIGURA 21. DIAGRAMA DE CAJAS DE MVli EN LOS TRES GRUPOS.....	84
FIGURA 22. DIAGRAMA DE CAJAS DE E/E´ EN LOS TRES GRUPOS.....	85
FIGURA 23. DIAGRAMA DE CAJAS DE PVd EN LOS TRES GRUPOS.....	86
FIGURA 24. CURVA ROC PARA MVli, E/E´Y PVd.....	87
FIGURA 25. RBP4 EN RELACIÓN CON MVli, E/E´Y PVd.....	93
FIGURA 26. Apo A1 EN RELACIÓN CON MVli, E/E´Y PVd.....	94

FIGURA 27. VCAM-1 EN RELACIÓN CON MVIi, E/E'Y PVd.....	95
FIGURA 28. PATRONES GEOMÉTRICOS DE VENTRÍCULO IZQUIERDO EN OBESOS.....	97

ANEXO II. TABLAS

TABLA 1.	VALORES CUANTITATIVOS DE LOS PERCENTILES DE MVI Y MVIi.....	56
TABLA 2.	ESTUDIOS PREVIOS SOBRE EFECTO DE LA OBESIDAD Y ALTERACIONES CARDIACAS.....	61
TABLA 3.	DATOS CLÍNICOS.....	75
TABLA 4.	DATOS ANTROPOMÉTRICOS.....	76
TABLA 5.	MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS.....	77
TABLA 6.	MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EMERGENTES.....	78
TABLA 7.	OTROS DATOS BIOQUÍMICOS.....	79
TABLA 8.	PARÁMETROS DE ESTRÉS OXIDATIVO Y DAÑO ENDOTELIAL.....	80
TABLA 9.	PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE MVI.....	81
TABLA 10.	PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE FUNCIÓN DIASTÓLICA.....	83
TABLA 11.	VALORES CUANTITATIVOS PARA CURVA ROC.....	87
TABLA 12.	CORRELACIÓN PARCIAL DE PEARSON PARA MVIi, E/E' Y PVd.....	89
TABLA 13.	REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE PARA E/E'.....	96
TABLA 14.	PATRONES GEOMÉTRICOS DE VENTRÍCULO IZQUIERDO.....	97

ANEXO III. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO TITULADO: Relación entre marcadores de riesgo cardiovascular y estrés oxidativo con la presencia de HVI y disfunción diastólica en pacientes obesos.

Está demostrado que la obesidad es un factor de riesgo muy importante para desarrollar HTA y daño vascular en la edad adulta, de ahí que desde los organismos de salud se esté insistiendo en lo fundamental de detectar la obesidad en etapas precoces de la vida. La obesidad es un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Estudios con ecocardiografía, han demostrado que hay relación entre la obesidad y alteraciones estructurales y de la función cardíaca.

A usted nos dirigimos para informarle de la realización de un estudio que valorará el riesgo de alteración cardíaca en relación con la obesidad que los pacientes seguidos en nuestra consulta.

Le invitamos a participar voluntariamente en nuestro estudio, que le será beneficioso porque podremos conocer la situación de riesgo cardiovascular, estrés oxidativo, y de daño endotelial, así como valorar la función cardíaca que su médico las podrá utilizar para mejorar las revisiones que le realice, e incluso repercutir de forma positiva sobre la evolución de complicaciones secundarias a la obesidad. Nos permitimos recordarle que su experiencia puede ayudar a otros pacientes en su misma situación. Le pedimos que nos deje extraer una pequeña cantidad de sangre (10 ml) para realizar unos análisis sobre los datos que deseamos estudiar y que están en relación con moléculas inflamatorias sanguíneas y de estrés oxidativo. Esta extracción no le supondrá problemas ni más visitas de las programadas y no repercutirá en su vida en general. Insistimos en que los riesgos y molestias derivadas de su participación en este estudio son inexistentes,

Para ello le realizaremos una ecocardiografía se realiza en decúbito lateral izquierdo, ya que es una prueba diagnóstica que permite valorar la forma y función del corazón mediante ultrasonidos emitidos por un transductor que está en contacto con la piel, siendo la única molestia que usted va a notar la presión suave que se ejerce sobre el transductor para obtener las imágenes cardíacas.

Según lo dispuesto en la Ley Orgánica de Protección de Datos (15/1999 de 13 de diciembre), puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento, sin que su relación con el equipo médico que le atiende se vea afectada. El equipo médico y los investigadores implicados en el proyecto se comprometen a tratar de forma

confidencial sus datos personales. No se comercializará en ningún caso con las imágenes obtenidas ni con los datos personales obtenidos a partir de este estudio.

Si usted firma aceptando participar en este estudio, recibirá una copia firmada, con la fecha, de esta hoja de consentimiento para usted.

Yo, (nombre y apellidos)..... ,
en calidad de (relación con el participante)
.....
de (nombre del niño o niña)
.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador).....

y comprendo que su participación es voluntaria.
comprendo que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Y presto mi conformidad con que
(nombre del niño/a)_____ participe en el estudio.

Fecha _____

Firma del representante _____

ANEXO IV. ABREVIATURAS

MVI: Masa ventricular izquierda
MVli: Índice de masa ventricular izquierda
HVI: Hipertrofia ventricular izquierda
GRPP: Grosor relativo de la pared posterior
SIVs: Septo interventricular en sístole
SIVd: Septo interventricular en diástole
DIVId: Diámetro del ventrículo izquierdo en diástole
DIVIs: Diámetro del ventrículo izquierdo en sístole
PPs: pared posterior en sístole
PPd: pared posterior en diástole
TRIV: Tiempo de relajación isovolumétrico
Tpodes: Tiempo de desaceleración
HTA: Hipertensión arterial
IOTF: International Obesity Task Force
IMC: Índice de masa corporal
PCR: Proteína C reactiva
HOMA: índice de resistencia insulínica
Apo A1: Apolipoproteína A1
GGT: Gamma glutamil transpeptidasa
GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa
GPT: glutamato piruvato transaminasa
HDL: Colesterol unido a proteínas de alta densidad
DS: desviación estándar
OMS: Organización mundial de la salud
TG: triglicéridos
HTA: hipertensión arterial
VCAM-1: Molécula de adhesión celular vascular-1.
z-IMC: puntuación z-IMC.