

# Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 7 Número 1: Febrero 2009 ISSN: 1690-3110



Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo



# REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

**SOCIEDAD  
VENEZOLANA  
DE ENDOCRINOLOGÍA  
Y METABOLISMO**

**Junta Directiva SVEM**  
Período 2008-2010

*Presidente:*

Dr. Claudio Urosa Páez

*Secretaria:*

Dra. Rusty Molina de Albarrán

*Tesorera:*

Dra. Gisela Merino de Méndez

*Vocales:*

Dra. Nancy Salaverría de Sanz  
Dr. Enrico Sabatino

e-mail: [svem50@cantv.net](mailto:svem50@cantv.net)  
[www.svem.org](http://www.svem.org)

*Dirección:*

Colegio Médico del Edo.  
Miranda, Av. El Golf,  
Urb. El Bosque.  
Caracas 1050 - Venezuela  
Telf.: (0212) 731.50.02

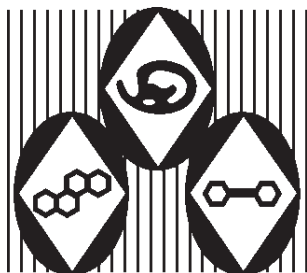
## **Propósito**

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (RVEM) es el órgano de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM). La RVEM es un vehículo importante para dar a conocer los resultados de las investigaciones que se realizan en el área endocrinológica con el propósito de facilitar el trabajo de los endocrinólogos y especialistas afines, para así mejorar la calidad de vida de la población. La revista es cuatrimestral y pública: editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, temas de actualidad (incluye comentarios de menor extensión que los artículos, narraciones de experiencias y acontecimientos nacionales y regionales, informes sobre el estado de proyectos y programas, resultados de reuniones, simposios y conferencias en los que participa la SVEM), instantáneas, que son resúmenes de artículos recién publicados en otras revistas destacadas y cartas dirigidas al editor con la intención de esclarecer, discutir o comentar de manera constructiva las ideas expuestas en la revista.

**Registro:** ISSN: 1690-3110

**Depósito legal:** pp.200202ME1390

La **Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo**, está indizada en el Índice de Revistas Venezolanas de Ciencia y Tecnología REVENCYT: RVR034 e incluida en la base de datos IMBIOMED y LATINDEX: Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal.



# COMITÉ EDITOR

## REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO 2006 - 2008

### *Editora-Directora*

M.Sc. Gabriela Arata-Bellarbarba

### *Editora de Producción*

Dra. Mariela Paoli de Valeri

### *Editores Asociados*

Dra. Lilia Uzcátegui de S.

Dra. Elsy Velázquez M.

### *Secretaria*

Lic. Vanessa Villarroel

### *Comité Consultivo*

Dr. Juan G. Álvarez (USA)

Dr. Manuel Camejo (Vzla.)

Dr. Diego Dávila S. (Vzla.)

Dr. Roberto Lanes (Vzla.)

Dr. Javier Regadera (Esp.)

Dr. Francisco Rojas (USA)

Dra. Sonia Tucci (UK)

### *Editor Emérito*

Dr. Jesús A. Osuna C.

### *Comité de Apoyo*

Dra. Rita Zambrano (Táchira)

Dr. Arnaldo Acosta (Falcón)

Dra. Maryvonne Guzmán (Lara)

Dra. Isabel Benítez (Trujillo)

Dra. Belinda Hómez de Delgado (Zulia)

Dr. Víctor Cedeño (Isla de Margarita)

Dra. Estrella Simoza (Maracay)

Dr. Enrico Sabatino (Valencia)

Dr. Fredy Frontado (Barcelona)

Dr. Benito Valverde (Maturín)

Dr. Tomás Toledo (Cumaná)

Dr. Schwarzenberg Amílcar (Barinas)

### *Dirección*

RVEM, Apartado Postal 522

Fax: (58 274) 271.0436.

e-mail: rvdeme@gmail.com

### *Suscripción*

La RVEM se envía por suscripción o en calidad de canje. El precio anual de la suscripción es de Bs.F. 15,00 para los miembros de la SVEM y de Bs.F. 21,00 para los no miembros.

El precio para los demás países es de US \$ 70; no está incluido el gasto del envío.

### *Arte Digital*

Coop. Serv. MID548 r.l. 0414-748.90.35

### *Corrección*

Lic. Rosa María Vázquez. 0416-274.7257

### *Impresión*

Editorial Venezolana C.A.

---

# REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Volumen: 7 - Número: 1 - Febrero 2009

---

## Contenido

### Editorial

RETOS PARA EL ENDOCRINÓLOGO EN  
EL SIGLO XXI

Claudio Urosa 1

### Revisiones

GLOBALIZACIÓN Y ENVEJECIMIENTO  
Jesús Alfonso Osuna Ceballos 3

ANALOGOS EN EL REGIMEN BASAL/  
BOLO. INSULINIZACIÓN OPORTUNA  
EN DIABETES TIPO 2

Freddy J. Frontado Ortiz 14

### Trabajos Originales

DISTRIBUCIÓN DE LAS FRECUENCIAS  
ALÉLICAS Y GENOTÍPICAS DEL  
POLIMORFISMO *GHRD3* EN PACIEN-  
TES VENEZOLANOS CON TALLA BAJA  
Francisco Álvarez-Nava, Roberto Lanes,  
Henry Marcano, Tatiana Pardo, William  
Zabala, José M. Quintero, Mariela Paoli,  
Peter Gunczler, Nora Maulino, Marvelys  
Pérez, Karilé Méndez, Marisol Soto,  
Ernesto Solís, Joalice Villalobos 26

### Casos Clínicos

PANHIPOPITUITARISMO SECUNDA-  
RIO A MACROADENOMA HIPOFISA-  
RIO NO FUNCIONANTE EN LA  
ADOLESCENCIA.

Yajaira Briceño, Jorge Chirinos, Mariela  
Paoli, Yajaira Zerpa 35

Instrucciones a los autores 41

## Contents

### Editorial

CHALLENGES FOR THE ENDOCRI-  
NOLOGIST OF THE XXI CENTURY

Claudio Urosa 1

### Review

AGEING AND GLOBALIZATION  
Jesús Alfonso Osuna Ceballos 3

TIMELY INSULINIZATION IN TYPE 2  
DIABETES: ANALOGUES IN THE  
BASAL/BOLUS REGIMEN

Freddy J. Frontado Ortiz 14

### Original Works

DISTRIBUTION OF THE ALLELE AND  
GENOTYPE FREQUENCIES OF THE  
*GHRD3* POLYMORPHISM IN VENEZUE-  
LAN PATIENTS WITH SHORT STATURE  
Francisco Álvarez-Nava, Roberto Lanes,  
Henry Marcano, Tatiana Pardo, William  
Zabala, José M. Quintero, Mariela Paoli,  
Peter Gunczler, Nora Maulino, Marvelys  
Pérez, Karilé Méndez, Marisol Soto,  
Ernesto Solís, Joalice Villalobos 26

### Clinical Cases

PANHYPOPITUITARISM SECONDARY  
TO A NON-FUNCTIONING PITUITARY  
MACROADENOMA IN THE ADOLES-  
CENCE.

Yajaira Briceño, Jorge Chirinos, Mariela  
Paoli, Yajaira Zerpa 35

Instructions to authors 41

# RETOS PARA EL ENDOCRINÓLOGO EN EL SIGLO XXI.

## Editorial

*Claudio Urosa*

Presidente Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

El XVII Congreso Panamericano de Endocrinología y XI Congreso Venezolano de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo va a tener lugar en la ciudad de Porlamar, Estado Nueva Esparta del 22 al 25 de abril del presente año, al cual asistirán endocrinólogos y profesionales afines de todo el continente americano así como invitados internacionales de otras latitudes.

Se ha elaborado un extenso programa científico que abarca áreas de nuestra especialidad procurando una actualización en el conocimiento del "estado del arte" así como en los avances de ciencias básicas que tienen una influencia en la práctica endocrinológica diaria. No hay duda de que el siglo XXI, del cual hemos recorrido casi una década, plantea una serie de retos y exigencias a la comunidad endocrinológica y al endocrinólogo en particular, para las cuales hemos de prepararnos y mantenernos al día, así como para formar a las generaciones venideras. La pandemia de obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus, (con todas sus complicaciones) que azota a un número enorme de personas en el mundo, nos impulsa a que no sólo los endocrinólogos sean formados sólidamente en este campo, sino que los médicos internistas, pediatras, médicos de familia y médicos generales, se entrenen para poder atender a la población. No sólo debemos de ser simples receptores pasivos del conocimiento, sino que también debemos participar activamente en la investigación clínica y básica.

La población de pacientes con alteraciones tiroideas es cada vez mayor, aunque se hacen esfuerzos para prevenir y controlar el bocio endémico. Si sumamos las personas afectadas con los diversos trastornos tiroideos tendremos un número que supera al de personas con diabetes mellitus.

En un mundo con una población de adultos mayores en ascenso y por lo tanto con enfermedad metabólica ósea (osteopenia, osteoporosis, déficit de vitamina D), así como un

aumento en la incidencia de hiperparatiroidismo primario asintomático, es necesario que tanto el endocrinólogo general como el internista se preparen adecuadamente para la prevención, pesquisa, diagnóstico y tratamiento de estas condiciones. Sabemos que aproximadamente el diez por ciento de las neoplasias intracraneales diagnosticadas durante la vida son adenomas hipofisarios de cuya patogénesis tenemos cada vez un mayor conocimiento gracias a los progresos en biología molecular, inmuno-histoquímica, citogenética y farmacología. Las opciones terapéuticas con nuevas técnicas quirúrgicas, el uso de drogas como los análogos de la somatostatina y las drogas dopaminérgicas, antagonistas del receptor de la hormona del crecimiento y el uso de la radioterapia o la cirugía estereotáxica con el uso del bisturí gamma), han permitido mejores posibilidades de curación o de remisión y control de enfermedades como la acromegalia y los tumores productores de prolactina.

Junto con el reto anterior, está la necesidad de formar un mayor número de endocrinólogos para atender las necesidades del país; de allí la importancia de promover la endocrinología entre los médicos jóvenes como una especialidad que ofrece enormes posibilidades y amplios horizontes para el desarrollo profesional. También es necesario incorporar a profesionales de ciencias de la salud a este apasionante mundo de la endocrinología: biólogos, farmacéuticos, nutricionistas, bioanalistas, enfermeras, quienes en el campo de la investigación básica y clínica, de la educación y de la atención médica contribuyan a impulsar la especialidad en nuestro país. De allí la necesidad de aumentar el número de postgrados y de residentes en formación. También es un cometido para los próximos años el aporte de nuestra Sociedad en la formación integral desde el pregrado así como en los cursos de postgrado de Medicina Interna, Pediatría, Ginecología, influyendo en nuestras Facultades de Medicina para que se dé una

educación sólida, integral y actualizada de áreas como la biología molecular, fisiología, farmacología, métodos de diagnóstico por imágenes y el desarrollo de habilidades para la educación de la comunidad.

Hoy en día se espera de una organización como la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo una amplia y profunda proyección a la comunidad a través de cursos, medios de comunicación, educando en temas de interés como la obesidad, la diabetes mellitus el uso y abuso de tratamientos no ortodoxos, abuso de esteroides, etc.

Finalmente, pero no por ello menos importante, se plantea la urgente necesidad de una formación muy sólida en el campo de la bioética, imprescindible para todos los profesionales de la salud y particularmente los endocrinólogos; aunque éste es un aspecto descuidado durante mucho tiempo, tal vez es el más importante pues se dirige a la correcta actuación de acuerdo a unos valores objetivos. Temas como el uso de células madres, la endocrinología reproductiva, crecimiento y desarrollo, la identificación sexual, la investigación básica y

clínica, la relación médico-paciente, los derechos del paciente, entre otros, afectan puntos medulares de la persona y de la vida humana. Es necesario que ahondemos con urgencia en la bioética, sus fundamentos filosóficos, con la misma intensidad con la que estudiamos la biología molecular, la epidemiología clínica, la genética o la farmacología. Esta aproximación a la ética debe girar en torno a la noción de persona humana, con todos sus valores, de nuestros pacientes, quienes han de ser considerados siempre como sujetos y no como objetos, con un profundo respeto a su dignidad de persona. De esta manera en una relación médico-paciente adecuada, vemos al paciente con Acromegalia o con cáncer de tiroides, no como "casos" o "enfermedades", sino como personas con una enfermedad, esto favorecerá una actuación médica exitosa.

Si sabemos enfrentar los retos anteriormente mencionados, estoy seguro que nuestra Sociedad y la actuación personal de cada uno de sus miembros responderán a las expectativas del siglo XXI.



# GLOBALIZACIÓN Y ENVEJECIMIENTO. Revisión

Jesús Alfonso Osuna Ceballos

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes-Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

## RESUMEN

Una visión positiva del envejecimiento de los humanos, es aquella que considera al proceso biológico de envejecimiento como un triunfo. Como la victoria de la resistencia y la voluntad de los seres humanos, ayudados por la ciencia y las nuevas tecnologías. Estos y otros factores generaron mayor bienestar; salvó a los seres humanos de todas las edades de muchas enfermedades y aumentó la esperanza de vida de mujeres y hombres. Sin embargo, el uso indiscriminado y sin control de materias primas por la gran industria contribuyó al deterioro del medio ambiente. Paralelamente con el desarrollo industrial, la población del mundo aumentó, con cambios en la estructura de la población, más evidente a partir de la segunda mitad del siglo XX, cuando se comienza a observar un incremento de los porcentajes de personas de 60 años o más. En 1950 el porcentaje de personas de 60 años o más era de 8%, llegando a 10% en el año 2000, previéndose que llegará a 21% en el 2050. En América Latina el 9% de la población tiene 60 años o más y para el 2050, uno de cada cinco latinoamericanos tendrá esa edad. Venezuela casi sextuplicó su población en los últimos cincuenta años, hasta los actuales 28 millones; cerca del 8% de ellos son mayores de 60 años. Estos cambios demográficos plantean la necesidad de reformas institucionales y la formulación de políticas de salud pública que respondan a las necesidades de esa población. El envejecimiento se acompaña de discapacidad, fragilidad, enfermedades crónicas y dependencia. El envejecimiento de la población trae a un primer plano el modelo de **atención primaria** para la atención de los adultos mayores en el seno de sus comunidades, para lo cual se requiere, al lado de una mayor sensibilidad social por parte del Estado venezolano, una planificación sanitaria racional.

**Palabras clave:** envejecimiento, cambios demográficos, atención primaria en salud

## ABSTRACT

Some authors consider the human aging process as a triumph. This positive perception is understood as a victory of the human beings striving to have better way of life, with the help of science and new technological developments. These and other factors contributed to the improvement of the quality of life, saving human beings of all ages from many diseases, and increasing life expectancy for both men and women. However, in many cases the indiscriminate use of raw materials, without proper control, has contributed to the progressive deterioration of the environmental milieu. Parallel with industrialization, the world population increased with changes in its structure, substantially evident in the second part of the XX century, when an increase in the percentages of people of 60 or more years of age took place. In 1950 the proportion of people over 60 years was 8%, in the year 2000, it increased up to 10%, and is expected to arrive to 21% by 2050. Actually, in Latin-American countries 9% of their population has 60 or more years of age; and by 2050, one out of every five Latin-Americans will be of that age. In the last 50 years, Venezuelan population grew six times, increasing from 5 millions in 1950 up to 28 millions in 2008; about 8% of them are 60 or more years old. These demographic changes urge institutional and public health plans to take proper care to that particular segment of the population. Men and women in their advances ages suffer increased fragility, incapacity, chronic illness and dependency. Aging of population brings to our attention the **primary care attention model**, to take proper health care of elderly in the community. To achieve that goal, a greater social sensibility from the Venezuelan Government is needed as well as a rational sanitary planning.

**Key words:** ageing, demographic changes, health primary attention

Diferentes componentes caracterizan la crisis de la economía mundial: el incremento exorbitante de los precios del petróleo, debido entre otros factores al manejo especulativo de los precios del crudo en los mercados

financieros y a la voracidad de las grandes economías, logrando entre otras cosas estimular el desarrollo de nuevas tecnologías para la producción de carburantes alternativos, por ejemplo, los biocombustibles, como remedio

**Artículo recibido en:** Noviembre 2008. **Aceptado para publicación en:** Diciembre 2008.

**Dirigir correspondencia a:** Dr. Jesús Alfonso Osuna Ceballos. [jesusosuna.oc@gmail.com](mailto:jesusosuna.oc@gmail.com)

para responder a exigencias de la globalización. Esta crisis ha afectado a distintas áreas del sector productivo a nivel mundial, con severo impacto sobre un factor esencial para el bienestar de los pueblos: **el incremento brusco y exagerado de los precios de los alimentos**. En este contexto la expansión de las economías dominantes junto con la incorporación exitosa a ese escenario de las economías emergentes, han incrementado de manera excesiva la utilización de combustibles de todo tipo, pero particularmente del carbón y el petróleo, contribuyendo de esa manera a la producción incontrolada de gases de efecto invernadero, con sus acciones deletéreas sobre el equilibrio del medio ambiente. La condición de pobreza de los países menos desarrollados agrava la situación, cuando estos grupos sociales recurren a otras fuentes de energía menos sostenibles como es el uso del carbón vegetal, cuya producción y uso lleva a la tala indiscriminada de bosques.

Día a día crece la preocupación por el potencial impacto del deterioro del medio ambiente sobre la salud y la calidad de vida de las personas y de las comunidades. El **Panel Intergubernamental sobre Cambios Climáticos<sup>1</sup>**, ha realizado varias evaluaciones y ha emitido varios informes sobre el **calentamiento global**. La preocupación no es solo de organismos como la ONU y de grupos de expertos y científicos estudiosos del problema. En foros internacionales el tema ha ganado relevancia y es considerado como un problema político sobre el cual se reclama la unión de voluntades de todos los gobiernos del mundo. Además, reiteradamente se ha señalado que el calentamiento global se ha convertido en una grave amenaza para nuestro planeta y que los países pobres serán los que sufrirán las peores consecuencias de este fenómeno provocado por el hombre en su afán desmedido por mayores logros en riqueza material. Joseph Stiglitz, Premio Nobel de Economía (2001) ha dicho «lo que está en juego es en parte, una cuestión moral y un asunto de justicia social global». Otra muestra de la relevancia de este problema fue el otorgamiento **del Premio Nobel de la Paz al Panel Intergubernamental sobre Cambios Climáticos, compartido con el Ex Vicepresidente de los Estados Unidos de Norteamérica, el señor Al Gore**.

En el Mensaje del día Mundial del Medio

Ambiente, el pasado 05 de junio de 2008 <sup>3</sup>, el Secretario General de las Naciones Unidas, el Señor Ban Ki-Moon se expresó así: “La Adicción es algo terrible. Nos consume y nos controla, nos hace negar verdades importantes y no nos permite ver las consecuencias de nuestros actos. Nuestro mundo es víctima hoy de una grave adicción al carbón”. Y agregaba: “Las consecuencias ambientales, económicas y políticas del calentamiento de la atmósfera son profundas. Los ecosistemas, de las montañas a los océanos, de los polos a los trópicos, están cambiando rápidamente. Las ciudades de las zonas bajas se ven afectadas por inundaciones, el terreno fértil se convierte en desierto y el clima resulta cada vez más impredecible. Todos pagaremos el precio. Los pobres serán los más afectados...”. En esta ocasión se acuñó un nuevo lema **“Acabar con la adicción: hacia una economía de bajo consumo de carbono”<sup>3</sup>**. A los factores mencionados, que crean riesgos comprobados, diarios y permanentes para la salud de las personas y del medio ambiente, se suma otro no menos importante: el uso indiscriminado e incontrolado de agropesticidas, con la excusa de hacer más productivas las tierras destinadas para el cultivo de diferentes alimentos indispensables para nuestra nutrición. La producción de agroquímicos es una de las industrias más poderosas a nivel mundial y su comercialización se hace irrespetando convenios y normas nacionales e internacionales.

En el año 1999 el Consejo Mundial del Agua informó que la mitad de los ríos del mundo estaban contaminados o secos, razón por la cual sus aguas no deberían emplearse para el consumo humano ni para el riego. En ese informe se concluía que los daños al medio ambiente (incluyendo la carencia de agua potable) habían provocado en este siglo más desplazados que las guerras. Según las Naciones Unidas, la cantidad de agua existente está comenzando a escasear, generando una crisis del agua. Crisis que revela el fracaso de la gestión pública en la administración de un recurso esencial para el progreso y el desarrollo sustentable, acentuando además el desequilibrio entre necesidades socio-económicas de las comunidades y la salud del medio ambiente. América Latina cuenta con uno de las mayores reservas hídricas del mundo; a su vez, América del Sur concentra 26% de la disponibilidad de



agua del planeta con sólo 8% de su población. Sin embargo, esta es una de las regiones con mayores problemas para el abastecimiento del vital líquido, entre otras razones, por el alto riesgo de su contaminación. En nuestro país, es fácil comprobar la mengua en el caudal de ríos y quebradas, problema agravado por haberlos convertido en “vertederos naturales” para todo tipo de desechos, poniendo en evidencia la carencia de una cultura para la conservación y el uso del agua<sup>4</sup>.

El 7 de abril fue declarado por la ONU como el **día de la salud** con el lema «**Invierte en salud, construye un futuro más seguro**»<sup>5</sup> y la exhortación para una mayor inversión en sistemas sanitarios para poder enfrentar amenazas globales como la epidemia del sida, la gripe aviar y las emergencias humanitarias por desastres naturales. El Secretario General de la ONU el Señor Ban Ki-Moon, señaló en Ginebra el pasado 01 de Abril de 2007 «La seguridad de todos los países es hoy en día cada vez más dependiente de su capacidad de actuar eficiente y colectivamente para minimizar las amenazas sanitarias. Los desafíos de la sanidad pública no tienen fronteras, pues las enfermedades, los cambios ambientales, el bioterrorismo o los vertederos químicos pueden afectar a personas, sociedades y economías de todo el mundo. El día de la salud debe servir para movilizar la voluntad política y asegurar que cada país tenga un sistema sanitario capaz de asistir a todos los necesitados». La Directora general de la OMS Margaret Chang, nos recordaba: «la cuestión de la salud personal y ambiental, son responsabilidad compartida de los gobiernos y de los individuos».

Más recientemente, la Doctora Chang, en su intervención en la 61ª Asamblea Mundial de la Salud<sup>5</sup>, al referirse a las crisis mundiales que se avecinan, para las cuales, la salud soportará la mayor parte de los efectos, se expresó así: “La crisis provocada por el rápido incremento de los alimentos puede minar los cimientos de la salud y de una buena nutrición. El cambio climático es la segunda amenaza, que según se prevé acarreará más sequías, inundaciones y tormentas tropicales, así como una mayor demanda de ayuda humanitaria”... y agregaba “una buena nutrición sienta las bases de la salud durante toda la vida; en la actualidad se registran en todo el mundo 3,5 millones de defunciones por desnutrición”. La celebración

del día Mundial de la Salud establecido por la OMS cada 7 de abril, acogió para este año el siguiente lema **“proteger la salud frente al cambio climático”**.

Venezuela no figura entre los países en situación crítica en relación con la producción y consumo de alimentos. Sin embargo, los estratos con menores ingresos de nuestra población (C y D) sufren carencias nutricionales, particularmente el último grupo, puesto que continúa desprotegido, a pesar de las políticas que en materia alimentaria lleva a cabo en la actualidad el Gobierno nacional.

### **¿Por qué estas consideraciones PRELIMINARES?**

Porque cuando hablamos sobre la salud de las personas es necesario recordar algunos problemas y advertencias relacionadas con la salud ambiental, factor esencial para la buena salud del hombre y de su entorno físico. Recordemos qué entiende la Organización Mundial de la Salud (OMS) por “salud”: nos dice **que es no tan sólo la ausencia de enfermedad, sino el estado de completo bienestar físico, psíquico y social, definición a la cual se le ha agregado, la necesidad del balance armonioso entre la persona y su medio ambiente social y espiritual, así como el soporte sanitario conveniente**. Sin entrar en consideraciones sobre qué es estar sano o qué es bienestar, son pertinentes las consideraciones hechas sobre los factores ambientales que pueden afectar la salud y el bienestar de los individuos.

En las tres últimas décadas se han formulado diferentes planteamientos relacionados con la salud de los humanos, buscando mejorar condiciones para la atención de los individuos y de las comunidades. Un punto de partida obligatorio es la **Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de Salud**, celebrada en **Alma-Ata, Rusia**, el 12 de septiembre de 1978<sup>6</sup>. De esa Conferencia surgió una muy ambiciosa Declaración, en la cual se comienza por recoger la letra y el espíritu de la definición de la salud propuesta en 1948 por la OMS. Se reconoció en ese texto la grave desigualdad existente en el estado de salud de la población, especialmente entre los países en desarrollo y los desarrollados. Se subordinaba el mejoramiento económico y social de los pueblos de los países en vías de desarrollo, al progreso

de las grandes economías conforme a un **“Nuevo Orden Económico Internacional”**. Se declaraba que los gobiernos tienen la obligación de cuidar la salud de sus pueblos, obligación que solamente podría cumplirse mediante la adopción de medidas sanitarias y sociales adecuadas. Se declaró como cuestión fundamental que la **atención primaria de salud** era la clave para alcanzar esa meta, partiendo del principio de que además de la responsabilidad del Estado y del individuo, eran necesarias condiciones de vida primordiales: como la educación sobre problemas de salud, la provisión de recursos esenciales como la vivienda, alimentos para asegurar una nutrición adecuada, agua potable y medidas de saneamiento básico, con el componente de la prevención en salud. Se aspiraba que los conocimientos científicos y tecnológicos incorporados a la nueva medicina, estarían al alcance de los individuos y de las comunidades. Cerraba el cuadro de tan optimistas intenciones, la certidumbre anunciada, que sería posible alcanzar un nivel aceptable de salud para toda la humanidad en el año 2000 mediante una utilización mejor y más completa de los recursos mundiales, de los cuales una parte considerable se destinaba a armamento y conflictos militares.

Pocas cosas han cambiado en estos últimos treinta años desde la Declaración de Alma-Ata, en materia de salud para las comunidades más vulnerables, pero en cambio sí ocurrió el fortalecimiento de las grandes economías, que usan en forma desmedida recursos de toda índole, con una voracidad insaciable por materias primas, poniendo en riesgo la salud, ya no sólo de las personas, sino de todo el planeta. Con el agravante de que en la carrera armamentista día a día crece la participación de los países pobres y los menos desarrollados. Fue con ese supuesto soporte del **“Nuevo Orden Económico Internacional”**, con el cual los Estados reunidos en Alma-Ata, ingenuamente centraron su esperanza para los cambios necesarios en búsqueda del bienestar de las comunidades de todo el mundo. Se esperaba que el informe conjunto OMS/UNICEF sobre atención primaria de salud fuese una base sólida para impulsar el desarrollo y su aplicación de la atención primaria de salud en todo el mundo. Desafortunadamente todo ese legado terminó siendo una declaración más, con un bonito lema: **SALUD PARA TODOS EN EL AÑO**

**DOS MIL**; además, desvirtuados casi todos sus contenidos después de tres décadas. Sin embargo, el planteamiento central **“atención primaria”**, sigue teniendo plena vigencia en este siglo; aquellos países que la han aplicado en sus programas de salud pública, han logrado éxitos innegables en respuestas concretas para mejorar la salud de sus comunidades.

### Los nuevos tiempos

Recientemente dos nuevos planteamientos han surgido en el seno de la Organización de las Naciones Unidas (ONU), ambos relacionados con la salud. El problema del Cambio Climático, sobre el cual la Asamblea General pidió acciones concertadas en el año 2008; y el problema de la crisis global de los recursos energéticos y del costo de los alimentos. Sobre el primer tema el Secretario General dijo que la comunidad internacional esta obligada a unirse para alcanzar un protocolo sobre el cambio climático y que las Naciones Unidas tienen la responsabilidad de velar por el cumplimiento de los mandatos actuales y futuros sobre esta materia.

Ambos temas guardan estrecha relación con la salud. Sobre el primero ya me he referido en líneas anteriores. En relación con la crisis global de la energía y los alimentos, es oportuno mencionar el anuncio de la Asamblea General de la ONU que se debió llevar a cabo el pasado 18 de julio de 2008, cuando su Presidente el Señor Srgjan Kerim<sup>7</sup> expresó lo siguiente: “(...) desde el comienzo del año, los precios de las materias primas han aumentado más del 30%, como resultado de los costos récord del petróleo y de los alimentos. Estas condiciones sin precedentes crean riesgos significativos para la estabilidad macroeconómica y política de numerosos países, particularmente para los de mediano y bajo ingreso”. ¿Se habrán analizado en estas deliberaciones en profundidad las causas y los culpables de esta crisis que nos afectará a todos sin distinciones de ninguna índole? No voy a profundizar en su análisis, para dedicar la siguiente parte de mi disertación sobre la cuestión de fondo señalada en el título de la misma.

### La Vejez en tiempos de la globalización

Al lado de los temas trascendentes a los cuales me he referido, súbitamente aparece otro, también en el escenario de la ONU, alertando sobre **el creciente envejecimiento de la población mundial**<sup>8</sup>. Según el organismo

internacional, en el año 2050, la población mundial llegará a 9.000 millones, de acuerdo con datos obtenidos del estudio llevado a cabo por el Departamento de Asuntos Económicos y Sociales de ese organismo, los cuales además revelan que en los próximos 42 años el planeta tendrá 2.000 millones más de personas, las cuales vivirán en las naciones menos desarrolladas. La población mundial ya alcanzó los 6.600 millones en este año 2008. El informe de la Naciones Unidas destaca que en el 2050 la mitad de la población tendrá al menos 60 años, hecho que está relacionado con la disminución de la tasa de natalidad y el aumento de la esperanza de vida. Una de las Directoras de la División de Población de ese organismo declaró “si la población mundial va a llegar a niveles sostenibles en cuanto a números, tendría que continuar el descenso de la fecundidad, tal como ha venido ocurriendo en los últimos 30 o 40 años. Y eso nos lleva inevitablemente al envejecimiento poblacional”. En septiembre del 2004 la OMS expresaba su preocupación por el envejecimiento de la población, calculando que para el 2025 habrá más de un millardo de personas mayores de 60 años, lo que implica un aumento significativo de los pacientes con enfermedades crónicas. Para ayudar a enfrentar esta encrucijada que significa el envejecimiento, desde la salud pública, la OMS lanzó una nueva iniciativa, el programa denominado **Hacia una Atención Primaria Amiga del Envejecimiento**, con orientaciones generales que servirán como guías para Centros de Atención Primaria de la Salud en la comunidad<sup>8</sup>.

El envejecimiento poblacional está caracterizado por el aumento en los gastos de salud destinados al manejo de padecimientos crónicos como las enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, enfermedad de Alzheimer, enfermedades oncológicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y problemas músculo esqueléticos. Los sistemas de salud serán desbordados por estos problemas. Los actos médicos de detección precoz, intervención apropiada, manejo y seguimiento de estas enfermedades crónicas tiene lugar preponderante en el ámbito de la atención primaria. La OMS considera que los Centros de Atención Primaria son el mecanismo ideal para ofrecer el cuidado de los gerontes a nivel de la comunidad. Sobre este problema la Dirección General de Enfermedades no

Reportables y Salud Mental dice: “...Ayudar a la gente mayor a permanecer saludables y asegurar una buena calidad de vida en sus últimos días es uno de los desafíos más grandes del sector de salud en todos los países...”. Descuidar la atención de los adultos mayores con enfermedades crónicas, aumentará su incidencia, prevalencia y complicaciones. Además, el incremento de costos, restringirá recursos para áreas prioritarias como la salud materno-infantil<sup>8</sup>.

### ¿Cuál es el panorama en América Latina?

En Noviembre del año 2007 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) <sup>9</sup> hizo un llamado para hacerle frente al envejecimiento de la población de los países de América Latina, aplicando una iniciativa regional para la prevención de enfermedades crónicas y para mejorar el entorno social, ante la proyección de que para el 2025 habrá 14 millones de personas de 80 años o más. La iniciativa denominada “**Impacta**” apunta en esa dirección, “promover la salud y prevenir la discapacidad para lograr el envejecimiento activo”. La OPS define el “envejecimiento activo” como el “proceso de optimización de las oportunidades de salud, participación y seguridad con el fin de mejorar la calidad de vida a medida que las personas envejecen”.

De acuerdo con estudios de la OMS y de la OPS, entre los años 2000 y 2050 se prevé que la población de adultos mayores en América Latina y el Caribe aumente de 41 a 184 millones. Según estudio de la OPS se estima que para el 2010 el número de personas mayores de 60 años o más, será mayor que el número de menores de 5 años, y que para el 2050, habrán aproximadamente tantos niños y niñas menores de 5 años como personas mayores de 80 años. El índice de envejecimiento se cuadruplicará para mediados de siglo en la región. En la actualidad, el 9% de la población de América Latina tiene 60 años o más y para el 2050 uno de cada cinco latinoamericanos tendrá esa edad. Estos cambios demográficos que ya nos están llegando, imponen grandes desafíos a los gobiernos de nuestros países, los cuales deben promover medidas y acciones oportunas para atender a una población que envejece, factor que compromete seriamente el desarrollo de la región. La OMS ha señalado que el envejecimiento de la población afectará tanto al mundo en desarrollo como al desarrollado.

Pero “los países en desarrollo envejecerán antes de volverse ricos”. Además de asignar un PIB adecuado para atender a los adultos mayores, es necesario ayudar a crear una “cultura en salud y para la salud”, la cual debe iniciarse en la juventud. La distribución de la población de adultos mayores no es similar en la región; algunos países muestran los índices más altos, en Centro América: Costa Rica, Panamá y El Salvador. En el Caribe, Cuba y Puerto Rico. Argentina y Uruguay en Sudamérica y en Norteamérica, Canadá y Estados Unidos<sup>10,11</sup>.

A las penurias del envejecimiento se suman los efectos nocivos de un mercado de los medicamentos cada vez más excluyente, que además de sus altos costos, se incrementa por la tendencia a la “polifarmacia”, suma de inexperiencia con mala formación de muchos profesionales de la medicina, elevando aún más el costo de la cuota diaria requerida para el mantenimiento de la salud en los adultos mayores. Lo ético, la formación y la responsabilidad profesional van juntos. No es infrecuente que éstas sean carencias notorias de muchos facultativos. Numerosos estudios han demostrado que las personas mayores de 65 años toman un promedio de 5 a 7 medicamentos, casi todos innecesarios. El Estudio Colaborativo de Boston evidenció que 1 de cada 1.000 ancianos muere por complicaciones medicamentosas. Se suma a todo esto la floreciente y exitosa modalidad de los tratamientos anti envejecimiento, donde abunda la superchería de mano con la especulación. Ambas son reflejo de la ausencia de mecanismos efectivos de control y la disminución de recursos médicos, particularmente bien formados, para atender a esta población, así como de un sistema que contribuya a educar y orientar sobre salud de los ancianos, tanto a profesionales como a los pacientes<sup>12</sup>.

El envejecimiento de la población en América Latina es un proceso irreversible. El informe de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) del pasado 12 de Junio, señala que en los próximos 40 años el número de personas mayores representará casi un cuarto del total de los habitantes de la región. Además, llaman la atención sobre el debilitamiento económico de la clase media, lo cual de acuerdo con ese organismo se convierte en factor negativo para el desarrollo. Y es que no será la clase media la única que sufrirá las

consecuencias del deterioro de las economías de la región, serán todos los grupos sociales menos pudientes los que pagarán la cuota más alta de los efectos de una mala nutrición, de enfermedades relacionadas con los cambios climáticos y las carencias de servicios sanitarios. Pero las poblaciones más vulnerables serán los niños, los ancianos y los enfermos. No cabe lugar a dudas que los problemas se agravan para los adultos mayores, porque en general en América Latina la cobertura social es reducida y sólo cerca de 50% de la población recibe pensiones. (CEPAL-2008)<sup>13</sup>.

### ¿Cuál es la situación en Venezuela?

El patrón de envejecimiento de la población venezolana sigue un ritmo parecido al de otros países de la región. De acuerdo con información del Instituto Nacional de Estadística (INE)<sup>14</sup>, Venezuela en cincuenta años cuadruplicó su población, de 5 millones en 1950 hasta alcanzar 26,57 millones en el año 2005. Recientemente el Presidente del INE el Señor Elías Eljuri informó que en el año 2008 la población de Venezuela llegó a 28 millones de habitantes. Entre 1950 y 1980 la tasa acumulativa de crecimiento fue de 3,7% anual y en la década del 90 fue de 2,7. La tasa de crecimiento actual es de 1,64% anual. Según el censo de 1992, la población urbana era de 85,1%. Actualmente se ha estimado que está cerca del 90% concentrándose preferentemente en el norte del país. La tasa bruta de natalidad ha venido disminuyendo progresivamente, de 26,42 nacimientos por 1000 habitantes en 1993, hasta 21,77 nacimientos por 1000 habitantes en el 2006. Algo similar ha ocurrido con la tasa global de fecundidad que de 3 hijos por mujer en el año 1996 pasó a 2,62 en el 2006. La esperanza de vida al nacer en el quinquenio 1990-95 era de 74,5 las mujeres y 68,9 los hombres. En el 2006 fue de 76,6 para las mujeres y 70,8 para los hombres.

En el curso de la segunda mitad del siglo XX Venezuela presentó signos de un proceso de transición demográfica, reduciendo sensiblemente las tasas brutas de mortalidad y natalidad en el orden de 60% y 50% respectivamente. En el año 2000 la tasa bruta de mortalidad fue de 4,6 defunciones por mil habitantes y la de natalidad 21,77 nacimientos por mil habitantes. Estos cambios fueron favorecidos por condiciones políticas, económicas, sociales y culturales, que entre otras cosas provocaron una



gran movilidad social y el fortalecimiento de la clase media. Ese proceso demográfico del país, que cambia de tener una población mayoritariamente joven y de crecimiento rápido, a poseer una relativamente envejecida y de bajo crecimiento, la sitúa cerca de otros países latinoamericanos, que presentan grupos de su población con mayor edad que la nuestra. Investigadores en esta área señalan que este proceso de transición demográfica no sigue patrones fijos, sus modalidades están determinadas por las variaciones que experimentan índices demográficos como la natalidad y la mortalidad<sup>15</sup>.

### ¿Cómo enfrenta Venezuela los problemas de salud de los adultos mayores?

Revisemos antes algunas características que presenta la OPS sobre el Perfil de los adultos mayores en Latinoamérica y el Caribe en informe de enero del 2004, el cual comienza por señalar que el 60% de los adultos mayores en la región son mujeres. La mayoría de los adultos mayores viven en áreas urbanas; en su mayoría alcanzaron sólo el nivel primario de educación. El 40% de los hombres y el 8% de las mujeres de 60 años o más todavía trabaja. Una mayor proporción de mujeres ya no vive con sus maridos sino con un niño o pariente<sup>11</sup>.

La Reunión de CEPAL, en Santo Domingo, República Dominicana del pasado junio de 2008<sup>16</sup>, recomendaba incluir la perspectiva demográfica en la planificación del desarrollo y las políticas públicas. “El sostenido envejecimiento de la población plantea una profunda transformación de las estructuras de las familias y un costo adicional para los Estados, por una consiguiente presión sobre los sistemas de pensiones y salud. El problema se agrava, porque en general en América Latina la cobertura social es reducida, y sólo cerca de un 50% de la población recibía pensiones en 2005”. En Venezuela la situación de los ancianos es muy preocupante. INAGER, institución que fue creada para elaborar y aplicar políticas dirigidas a la atención de los ancianos, informa que 80% de los ancianos del país viven en situación de pobreza crítica y 60% de ellos son analfabetas. Es oportuno señalar que el nivel de pobreza en Venezuela, medida por ingreso, aumentó de 39,51% en el 2001 hasta 42,4% en el 2005 y la pobreza extrema pasó de 14,2% a 17,0% en el mismo período. Los estados Delta Amacuro, Portuguesa, Apure y Sucre con los índices más

altos. En general el 20% más pobre tiene 4,7% del ingreso, mientras que el 20% más rico concentra 52,3% del ingreso. Reflejando una dolorosa desigualdad.

En Venezuela en 1999 se fusionaron el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social con el Ministerio de la Familia, para dar lugar al Ministerio de Salud y Desarrollo Social, órgano rector del sector salud. (Pendiente de aprobación por la Asamblea Nacional el proyecto de Ley Orgánica de Salud). El Artículo 84 de la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela, establece “Para garantizar el derecho a la salud, el Estado creará, ejercerá la rectoría y gestionará un sistema público nacional de salud...”. Desde el año 2003 “con la finalidad de combatir la pobreza, lograr la inclusión de los grupos excluidos y responder a los compromisos adquiridos para alcanzar los objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), el Gobierno Nacional implementó programas de cobertura masiva y rápida”. Así surgieron la Misiones y entre ellas “Barrio Adentro” y “Milagro”, inspiradas en los principios de atención primaria. No cabe la menor duda que la intención es plausible. Pero aún se espera por los cambios que requiere la estructura del sistema sanitario asistencial del país, que debe construir un modelo orgánico, que no sea en respuesta a situaciones coyunturales, sin generar dependencias que no sean otras que las formas de cooperación para suplir insuficiencias en la formación de recursos humanos y para la incorporación de nuevas tecnologías<sup>17,18</sup>.

Veamos cuáles fueron las primeras causa de muerte en Venezuela en el año 2004 en el grupo de población de 60 años o más: enfermedades cardiovasculares 19,1%; Cáncer 10,5%; enfermedad cerebro vascular 6,8%; diabetes mellitus 5,1%; y enfermedades crónicas de las vías respiratorias: 2,8%. A su vez las primeras causa de morbilidad fueron: hipertensión arterial 17,2%; trastornos neurológicos 13,9%; trastornos respiratorios 12,7%; diabetes mellitus 11,3% y osteoartritis y osteoartrosis: 10,0%. En relación con la participación del gasto público en salud en el presupuesto nacional, el mismo aumentó de 8,6% en 1955 a 11,6% en el 2000. La inversión social, como porcentaje del PIB para el sector salud, pasó de 11% en el 2000 a 12,1% en el 2004. La inversión social real por habitante disminuyó de 516,8 dólares en el 2000 a 226,9 en el 2005. El gasto público



en salud pasó de 1,4% del PIB en el 2000 a 1,6% en el 2004. A partir del año 2000 se incrementó la inversión pública y se estabilizó la privada. (Venezuela. Sistema Integrado de Indicadores Sociales para Venezuela).

En relación con recursos humanos del sector salud, en el año 2000 Venezuela contaba con 20 médicos/10.000 habitantes. Con una gran desigualdad en relación con su ubicación: por ejemplo el Distrito Capital (42,2) y el Estado Sucre solamente (11,5). De acuerdo con información de la Federación Médica Venezolana, en el 2005 el país contaba con 53.300 médicos activos para una relación de 25/10.000 habitantes. En relación con Geriatras y Gerontólogos en diferentes países, la relación por habitante es de 1 Geriatra por cada 5.000 habitantes. No hay información precisa sobre el número de Geriatras y Gerontólogos en nuestro país.

Cuáles son las opciones que nos presentan: “El Plan Estratégico de Salud y Desarrollo Social (2000-2006) pretende garantizar la atención integral a la población, en particular a los grupos vulnerables en situación de riesgo, prevenir y controlar la morbilidad y mortalidad prevalente, y garantizar el funcionamiento eficiente, efectivo, eficaz, equitativo y solidario del sistema de servicios de salud y desarrollo social”. En el informe del MSDS se reconocen notorias insuficiencias en la cobertura de los servicios de salud; mientras amplios grupos de población carecen de acceso a los mismos o tienen un acceso muy restringido, algunos cuentan con múltiple cobertura de varios servicios. En 1997 la población con algún tipo de aseguramiento ascendió a 15.665.235 persona (65%), con la mayor cobertura dada por el IVSS (57%). En relación con el adulto mayor para el año 2000, se señalaba que el patrón de aumento de esta población, sumada al tipo de atención requerida con énfasis en los niveles más complejos del sistema, además del incremento de la expectativa de vida, anticipaba un congestionamiento, mayor del actual en los servicios prestadores de salud. Se hacía necesario por lo tanto fortalecer acciones dirigidas a la promoción de estilos de vida saludables, detección temprana y el control oportuno de las patologías más frecuentes, así como apoyar y promover alternativas de atención con énfasis en la comunidad <sup>17-19</sup>.

Uno de los tantos problemas relacionados con la salud y la atención del adulto mayor, es el

relacionado con el nivel de dependencia de las personas. El Informe del Resumen Ejecutivo de la Asamblea General de las Naciones Unidas del 25 de mayo de 2000 <sup>10</sup>, señalaba que los países en desarrollo tendrían menos tiempo para adaptarse a las consecuencias del envejecimiento de la población, por la rapidez del ritmo del envejecimiento en dichos países. Y se refería al cociente de dependencia potencial (el número de personas entre 15 y 64 años de edad, por cada persona de 65 años o más) que indica la carga de dependencia que afrontan los trabajadores potenciales. Esa tasa de dependencia potencial ha venido disminuyendo como consecuencia del envejecimiento demográfico. Se prevé que para mediados de siglo el cociente de dependencia potencial disminuirá a cuatro personas en edad de trabajar por cada persona de 65 años. Los cocientes de dependencia potencial inciden de manera importante en los regímenes de seguridad social, especialmente en los tradicionales, en la que los trabajadores en activo pagan las prestaciones de jubilados. Este es un detalle que el Estado Venezolano debería tener en cuenta en el momento de tomar decisiones en relación con un Fondo Único de Pensiones y Jubilaciones. Más en estos tiempos cuando el Estado venezolano asume el papel de Estado Empresario.

Otro aspecto que figura en el informe antes mencionado, es el relacionado con el deterioro de la salud de las personas con el envejecimiento y una mayor demanda de atención de largo plazo a medida que aumenta su número. El cociente de dependencia parental, (el número de personas de 85 años o más por cada 100 personas de 50 a 64 años) da una idea del apoyo que las familias acaso tengan que brindar a sus miembros de más edad. En todo el mundo, en 1950 había menos de 2 personas de 80 años o más por cada 100 personas de 50 a 64 años. En el 2000, la relación había aumentado a 4 personas de 80 años o más por cada 100 de 50 a 64 años, y se estima que llegará a 11 por 100 en 2050.

Organismos como la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud han presentado ideas y documentos relacionados con el envejecimiento de la población en los países de la región. Muestra de ello es el Programa Regional de Salud de los Ancianos de la OPS iniciado hace tres décadas, creando mecanismo de información con

materiales relacionados sobre el envejecimiento; auspiciando proyectos de investigación y actividades para protección de los ancianos; y participando en programas de formación y capacitación de personal en el área de la geriatría y de la gerontología<sup>20</sup>. Por su parte la OMS en la VII Conferencia Global de la Federación Internacional de Envejecimiento celebrada en Singapur en septiembre de 2004, presentó un Programa para Mejorar la Atención Primaria a los Ancianos. Más recientemente en la Segunda Conferencia Regional Intergubernamental sobre Envejecimiento en América Latina y el Caribe, celebrada en Brasilia el pasado diciembre 2007<sup>21</sup>, con los auspicios de la OPS, CEPAL y CELADE, entre otros organismo internacionales, aprobaron la Declaración de Brasilia en la cual suscriben acuerdos relacionados con la defensa de los derechos y la protección de las personas de edad.

“Los servicios de salud pública en los países en desarrollo como el nuestro generalmente no están bien equipados para satisfacer las necesidades de las personas mayores. La atención de la salud, incluso en el nivel de atención primaria, tiene su sede en las instalaciones clínicas; los ancianos deben asistir a la clínica, lo que con frecuencia conlleva dedicar tiempo para un largo recorrido y para un período de espera antes de recibir atención. Aun cuando logren llegar a la clínica, la evaluación y el tratamiento que reciben están orientados hacia las condiciones agudas más que a las crónicas”. (**Trastornos Neurológicos – Desafíos para la salud pública**. Organización Mundial de la Salud, 2006)<sup>22</sup>.

No cabe la menor duda que en nuestro país se hacen esfuerzos y se destinan recursos para atender la salud de nuestras comunidades, en especial de las menos asistidas. Pero la salud de los adultos mayores requiere de particular atención, por ser uno de los grupos de nuestra población en situación de mayor riesgo en relación con morbilidad y mortalidad. Las Residencias para Adultos Mayores, los Hogares de Cuidado Diario y la formación de personal para la atención de los gerontes, deberían ser prioridades dentro de un Sistema Nacional de Salud.

Varias teorías han sido propuestas para entender y explicar los cambios que ocurren en los humanos cuando envejecemos. La **teoría o paradigma ambiental** que relaciona el envejecimiento con la acumulación de daño en

las células y tejidos en su interacción con el medio ambiente; la alteración del ADN, de lípidos y proteínas por la acumulación de radicales libres y la glicolización no enzimática de proteínas, o la combinación de esos procesos, son algunos de los mecanismo propuestos para explicar el daño celular ocasionado por noxas ambientales. Mutaciones y polimorfismos en numerosos loci genéticos pueden modular la velocidad a la cual ese daño oxidativo se puede acumular. La **teoría genética** en la cual intervienen factores como la senilidad replicativa y la apoptosis, a los cuales se suma la disfunción de los telómeros que al perder secuencias de ADN interfieren con la función de las células madre. **Las interacciones de las influencias genéticas y ambientales sobre la estabilidad cromosómica y el daño celular, permiten unificar los fundamentos de dichas teorías para explicar por qué envejecemos.**

Muy poco ha logrado la medicina moderna para revertir el proceso de envejecimiento en los humanos. Paralelamente con las teorías antes mencionadas para explicar el envejecimiento biológico, los anuncios y también la venta de productos para prolongar la vida no se han hecho esperar. Sin embargo se investiga intensamente a nivel de la genética molecular sobre las causas del deterioro físico provocado por el envejecimiento. Pero nada hay cierto sobre las alternativas que actualmente se nos ofrecen, las cuales pueden mejorar habilidades y destrezas en adultos mayores, sin dejar de exponernos a riesgos mayores para nuestra salud. Sin lugar a dudas importante es crear una cultura para la salud desde edades tempranas. Y lo otro, posible de ser modificado, son las condiciones de nuestro medio ambiente. Tarea en la cual todos debemos involucrarnos. El cambio climático concierne a todos, para que nuestra esperanza de vida y de las futuras generaciones, se acompañe de una mayor esperanza para su buena salud<sup>23,24</sup>.

## CONCLUSIONES

Desde el punto de vista demográfico el siglo XXI se inició enfrentando nuevas realidades y nuevos desafíos: **el aumento continuado de la población y el incremento en el número de personas de mayor edad**. De acuerdo con las proyecciones de las Naciones Unidas, la actual población de 6.6 millardos aumentará hasta 9 millardos en el 2050. Además, la mitad de la población en el 2050 tendrá por lo menos 60

años y para esa época cerca del 80% de la población mundial mayor de 60 años vivirá en lo que son hoy países en desarrollo. En América Latina en la actualidad, el 9% de la población tiene 60 años o más, pero en el 2050 uno de cada cinco latinoamericanos tendrá esa edad. Venezuela forma parte de esa realidad. Tales cambios demográficos plantean la necesidad de reformas institucionales y la formulación de políticas de salud pública que respondan a las necesidades de esa nueva estructura de la población. El envejecimiento de la población, según la OMS, **carece de precedentes, es general, es profundo y es duradero**. Tiene efectos sobre **la seguridad social, sobre la atención de la salud, en la educación, en la formación de personal capacitado para atender a los grupos de más edad, en la composición de la familia, en la vivienda, la educación y en general en las condiciones de vida de todas las personas, junto con implicaciones sociales y políticas**. Desde el punto de vista de salud, el envejecimiento de la población trae a un primer plano al modelo de **atención primaria** para la atención de los adultos mayores en el seno de sus comunidades.

No es la finalidad de este trabajo revisar todos los factores involucrados con el envejecimiento de la población y muchos menos analizarlos con la profundidad que ellos requieren. Corresponde esta tarea a quienes conocen mejor tan importante tema. La intención es estimular el estudio sobre los problemas de la salud de los adultos mayores en nuestro país y lograr la comprensión del mismo, con todas sus implicaciones, por parte de los organismos que tienen la responsabilidad de elaborar políticas para el sistema nacional de salud. Es en esa dirección que se inscribe esta modesta contribución, para continuar el análisis de situaciones relacionadas con la salud de los venezolanos, que es también responsabilidad de la Sociedad Científica que nos agrupa.

## BIBLIOGRAFÍA

- Grupo Iintergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático. Intergovernmental Panel on Climate Change. (IPCC – WMO – UNEP). IPCC Data Distribution Centre. Google. Com o Wikipedia.
- Stiglitz J.E. El Malestar en la Globalización. Santilla – Suma de Letras, Madrid, 2003. <http://www.hapress.com/haol.php?a=no4ro4>
- Ban Ki-Moon. Secretario General de las Naciones Unidas. Mensaje del Día Mundial del Medio Ambiente. 05 de junio de 2008. United Nations, New York.
- United Nations – Population Division – Department of Economic and Social Affairs. Desarrollo y Medio Ambiente. 2001. New York, New York., 10017, USA.
- Ban Ki-Moon. Secretario General de las Naciones Unidas. Mensaje del Día Mundial de la Salud. 07 de abril de 2008. Naciones Unidas, New York, New York, USA.
- Alma-Ata. Atención Primaria de Salud. Informe de la Conferencia sobre Atención Primaria de Salud. Alma-Ata, URSS, 6-12 de Septiembre de 1978. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1978. (OMS-UNICEF).
- Kerim Srgjan. United Nations. The President of the General Assembly. 07 de junio de 2008. U.N. NY. NY, USA.
- Naciones Unidas. Consejo Económico y Social Mundial, 2-27 de julio de 2007: el desarrollo en un mundo que envejece. Naciones Unidas. N.Y.
- Organización Panamericana de la Salud. San Salvador. El Envejecimiento de la Población en América Latina. Iniciativa Impacta. Noviembre 2007.
- Asamblea General de las Naciones Unidas (54-262). Resumen Ejecutivo. División de Población. DESA. (World Population Ageing 1950-2050) – 25 de mayo de 2000.
- Organización Panamericana de la Salud. Perfil de los adultos mayores en Latinoamérica y el Caribe. Washington DC, 26 de enero de 2004.
- Flaherty J, Parry H. Polipharmacy and hospitalization among older home care patients. The Journal of Gerontology 2000;55:554-59.
- Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía - CELADE. <http://www.eclac.org/estadisticas/-31k>
- Instituto Nacional de Estadística de Venezuela. Indicadores demográficos 1993-2002. [http://www.ine.gov.ve/crecimientodemografico/indicadores\\_demograf](http://www.ine.gov.ve/crecimientodemografico/indicadores_demograf)
- Freitez L, A. La situación demográfica en Venezuela a inicios del tercer milenio. Publicación: temas de coyuntura. Universidad Católica Andrés Bello. 01/06/2003. [http://accessmylibrary.com/coms2/summary\\_0286-32442958\\_ITM](http://accessmylibrary.com/coms2/summary_0286-32442958_ITM)
- CEPAL. Santo Domingo, República Dominicana. Centro Latinoamericano de Demografía (CELADE). Junio 2008.
- Estrategia de Cooperación OPS/OMS con Venezuela 2006-2008. Ministerio de Salud y Desarrollo Social, República Bolivariana de

- Venezuela. OPS 2006. [http://www.ops\\_oms.org.ve](http://www.ops_oms.org.ve)
18. OPS. Orientaciones Estratégicas y Programáticas de la OPS 1999-2002. Análisis de la Situación de Salud en Venezuela
  19. "Declaración de Milenio de las Naciones Unidas". Cumbre del Milenio 6-8 de Septiembre de 2000. Objetivos de Desarrollo del Milenio en América Latina y el Caribe. <http://www.cepal.org>
  20. Elías Anzola Pérez y col. (editores) La atención de los ancianos: Un desafío para los años noventa. Organización Panamericana de la Salud. Publicación científica N° 546.
  21. Segunda Conferencia Regional Intergubernamental Sobre Envejecimiento en América Latina y el Caribe. Brasilia 4-6/12/2007.
  22. Trastornos Neurológicos – Desafíos para la salud pública. Organización Mundial de la Salud, 2006.
  23. Lunenfeld B. Preface. *The Aging Male*. 2001; 4:201-2.
  24. Kalache A. Gender-specific health care in the 21st. Century: a focus on developing countries. *The Aging Male* 2002; 5:129-38.



# ANALOGOS EN EL REGIMEN BASAL/BOLO. INSULINIZACION OPORTUNA EN DIABETES TIPO 2. Revisión

*Freddy J. Frontado Ortiz*

Adjunto II, Endocrinólogo del Servicio de Medicina Interna, Hospital Dr. Domingo Guzmán Lander IVSS (Las Garzas) Barcelona, Estado Anzoátegui. Venezuela.

## RESUMEN

La diabetes es una patología difícil de tratar. Actualmente la insulina sigue siendo el pilar fundamental, y las estrategias de tratamiento de reemplazo tienen por finalidad reproducir el perfil de secreción normal de insulina, para lograr así el control efectivo en los niveles de glucemia basal y postprandial. Con una combinación adecuada de análogos de insulina, se puede lograr ese control óptimo de la glucemia, recomendado por las diferentes asociaciones y organizaciones mundiales, dedicadas al estudio y control de la diabetes. En este artículo se realiza una revisión sobre la fisiopatología de la diabetes mellitus Tipo 1 y Tipo 2, como base para dirigir el tratamiento usando las nuevas insulinas (análogos), en cada una de ellas. Pero necesitamos superar los mitos y las barreras, que tienen los médicos y sus pacientes, a los regímenes de tratamiento con insulina. **Palabras clave:** Diabetes tipo 1, régimen de insulina basal/bolo, análogos de insulina, diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia pancreática

## ABSTRACT

Diabetes is a difficult disease to treat. Currently, insulin is still the mainstay. Treatment strategies are aimed to reproduce the normal secretory profile of insulin to achieve the effective control in the fasting and postprandial plasma glucose levels. Mostly, with an appropriate combination of insulin analogues, an optimal control of blood sugar could be achieved, such as recommended by the different worldwide associations and organizations, dedicated to the study and control care of diabetes. This article is a review of the pathophysiology of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus as the support for treatment in each one of its, but we still need to dispel myth and removing barriers of acceptance about these insulin regimens treatments in physicians and patients.

**Key words:** Type 1 diabetes mellitus, basal/bolus insulin therapy, insulin analogues, type 2 diabetes mellitus, pancreatic insufficiency

La prevalencia de Diabetes Mellitus<sup>1,2,3</sup> está incrementando en todo el mundo y la insulina sigue siendo el pilar fundamental en su tratamiento<sup>4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15</sup>. La estrategia de terapia de reemplazo de insulina obliga a reproducir su perfil de liberación fisiológica en respuesta a los niveles postabsortivos, en periodo basal, y postprandial de la glucemia, para alcanzar el control metabólico riguroso establecido en evidencias publicadas, por expertos y por organizaciones internacionales<sup>4,5,7,9,10,12,13,14, 16,17,18,19,20,21, 22, 23</sup>.

## TERAPIA DE REEMPLAZO DE INSULINA

El propósito de la terapia de reemplazo de insulina en diabetes es reponer la falla Total (Tipo 1) o la Deficiencia Progresiva (tipo 2)<sup>4,13,14,19,20,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35</sup>, de la secreción endógena, siempre imitando los patrones de secreción en el estado normal.

En el pasado la insulina estaba disponible, siempre en forma inyectable, solo en preparaciones obtenidas de desecado de páncreas de las especies animales bovina y porcina (ya en desuso), o de preparaciones purificadas del mismo origen. Actualmente, microorganismos (bacterias u hongos), son sometidos a procedimientos de ingeniería genética, DNA-recombinante<sup>36,37,38</sup> (Técnica r-DNA), que tiene como fin obtener, por replicación del DNA, una molécula idéntica a la insulina humana, con tiempo de acción corta (insulina regular) y una de tiempo de acción intermedia, que es la misma insulina regular, pero se le añaden componentes para retardar su acción (NPH, Neutral Protamine Hagedorm), usada como basal, pero en realidad, es de acción intermedia, ambos tipos son conocidas como "standard", no obstante, con éstas preparaciones, por su perfil farmacodinámico, resulta casi imposible

**Artículo recibido en:** Septiembre 2008. **Aceptado para publicación en:** Noviembre 2008.

**Dirigir correspondencia a:** Freddy J Frontado Ortiz. ffrontadoo49@yahoo.com



reproducir la curva de secreción de insulina endógena<sup>4,7,10,11,12,13,14,18,19,20,37</sup>, tanto en su secreción basal como en su secreción aguda o prandial (1ª fase<sup>28</sup>). Consecuentemente, la variedad de preparaciones de insulinas esta creciendo, con la finalidad de mejorar su papel de sustitución, mas parecido al páncreas normal y conjuntamente, los métodos estrategias ó regimenes de administración, para facilitar ésta sustitución.

### INSULINA HUMANA REGULAR DE ACCION CORTA Y DE ACCION INTER-MEDIA

La insulina Humana Regular, al ser inyectada en el espacio subcutáneo, no ingresa al torrente sanguíneo de inmediato (principio de disociación de la insulina<sup>39</sup>), lo cual implica retardo en su acción, así, al ser usada como insulina prandial (o bolo), para poder contrarrestar la hiperglucemia postprandial, en tiempo similar, requiere sea administrada 20 o 40 minutos antes de la comida.

Las insulinas Humanas de acción Intermedia: NPH y Lenta<sup>4,6,8,9,10,15,18,19,20,36,37,40,41,42</sup>, son usadas para aproximarse a la secreción basal. La insulina NPH, no es realmente una insulina "basal", inicia su acción entre 40 a 60 minutos, con un "pico" hacia las 4-6 horas y una caída o "valle" cerca de las 8 a 10 horas, no mantiene el nivel (basal) constante, necesita al menos 2 inyecciones diarias, con riesgo de hiperglucemia en el ayuno (valle) e hipoglucemia en los picos, además con mucha variabilidad intra e ínter paciente.

La insulina Lenta es muy parecida a la anterior, pero con una duración efectiva de acción de aproximadamente 16 a 18h. Tienen la desventaja de que por la duración de su efecto, al superponerse con los picos de la insulina regular, puede inducir hipoglucemia postprandial tardía, con riesgo aumentado de hipoglucemia nocturna, si se administra a la hora de la cena y no antes de dormir<sup>4,6,18,42,43</sup>.

La insulina Ultralenta<sup>42</sup>, de mayor duración de acción que la insulina LENTA, falla en mantener ésa acción hasta por 24 horas, además ha demostrado muchas variaciones intra-paciente, con modestos pero erráticos picos, causa de severas e impredecibles hipoglucemias. (Tabla 1).

**Tabla 1. Farmacocinética de las preparaciones de Insulina Humana y Análogos**

	Inicio de Acción (h)	Pico (h)	Duración de Acción (h)
<b>Insulina Humana</b>			
- Regular	0.5-1	2-4	6-10
- NPH	1-3	5-7	10-20
- Lenta®	1-3	4-8	10-20
- Ultralente®	2-4	Impredecible	16-20
<b>Análogos Prandiales</b>			
- Lispro	5 min-15 min	1	4-5
- Aspart	5 min-15 min	1	4-5
- Glulisine	5 min-15 min	1	4-5
<b>Análogos Basales</b>			
- Glargine	1-2	Flat	~24
- Detemir	1-4	Pico a 6 h	16-22

### ANALOGOS DE ACCION CORTA Y DE ACCION PROLONGADA

Los inconvenientes y limitaciones de las insulinas Regulares, han sido superados por los análogos de insulina<sup>10,11,13,36,37,38,39,40,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66</sup>, que eliminan sus amplias, variables e inconsistentes ratas de absorción.

Durante la pasada década, se han desarrollado tres análogos de acción Ultra-rápida y dos de acción Prolongada ó basal, buscando reproducir el patrón de secreción fisiológica de insulina y obtener el adecuado control glucémico. Cambios, sustituciones y reemplazo de aminoácidos y anexo de cadenas laterales, en posiciones definidas de la molécula de insulina humana (Tecnología DNA-recombinante<sup>36,37,38</sup>), cambian las propiedades biológicas, fisicoquímicas y farmacocinéticas de la insulina, modificando su "Rata de Disociación"<sup>10,11,37,38,39,59</sup> (de hexámeros → a dímeros → a monómeros), modificación ésta, que determina el grado y velocidad de absorción desde el sitio de inyección, así, los nuevos análogos, permiten se pueda alcanzar las concentraciones adecuadas en el tiempo requerido, lo que no es posible cuando se usan insulinas regulares.

Los Análogos de acción Ultra-rápida: lispro<sup>5,10,11,36,38,40,41,44,47,48,50,67,68</sup>, aspart<sup>5,11,12,36,37,44,48,52,69</sup> y glulisine<sup>5,10,11,13,36,39,44,45,46,48</sup>, presentan una rata de disociación muy rápida, es decir pasan de hexámeros a monómeros en menos tiempo que la insulina regular, por lo tanto, alcanzan su máxima concentración en tiempo

mucho mas corto que ésta última, con pico de acción @ 60 minutos. La principal característica de éstos análogos ultrarrápidos es su perfil farmacocinético, que imita la 1ª fase<sup>28</sup> de secreción de insulina al estímulo fisiológico de la glucosa<sup>32,33,34,35</sup>. Esta característica los convierte en el componente ideal “bolus” en el régimen basal/bolus, pero se debe considerar que solo tienen acción prandial, y no cubre las necesidades basales de insulina. (Tabla 1)

Por otra parte, en el diseño de un análogo que supere las deficiencias de las insulinas de acción intermedia, NPH, Lente y Ultralenta, cuando son usadas como basal, surge insulina **Glargina**<sup>5,6,8,10,11,13,19,20,29,36,38,39,40,41,42,43,44,48,51,53,54,55,57,58,59,60,70,71,72,73,74,75,76</sup> como el primer, y único análogo Basal, con duración prolongada, que mantiene una concentración casi constante (plana) durante su tiempo de acción, sin picos y su efecto puede ser reproducible inter e intra-individuo.

Estas características, de insulina basal ideal, las cumple a cabalidad la Insulina Glargina, los cambios en su molécula, donde se cambia el aminoácido Asparagina por Glycina en la posición 21 de la cadena A y se le agregan dos moléculas de Arginina en la posición 30 de la cadena B, éstos cambios le confiere propiedades específicas en su farmacodinamia, que dan como resultado una preparación acidificada, que modifica su punto isoelectrico, y es soluble solo a pH 4, por lo que a pH fisiológico precipita inmediatamente después de su inyección subcutánea<sup>10,11,36,38,39,51,59,60</sup>, dando mayor estabilización en el estado de hexámeros, lo que retarda su disociación y por ende, su absorción, que se hace de forma lenta, pero constante, con muy poca variabilidad<sup>66</sup>, pues no depende de su reacción con otras proteínas, solo de sus características fisicoquímicas propias, proporcionando un efecto mas allá de las 24 horas y con menos riesgo de hipoglucemias<sup>8,42,43,49,51,53,54,74,75,76</sup>, siendo éste el comportamiento que mejor imita al patrón fisiológico, para reemplazar la secreción basal de insulina. (Tabla 1.)

Desde hace pocos años, está en varios países europeos un nuevo análogo de insulina a ser colocada en el espacio de los análogos basales: Insulina Detemir<sup>61,62,63</sup>. Se trata de una insulina a la que se le añade, como cadena lateral en la posición 29 (Lys) de la cadena beta, un ácido graso (ácido mirístico), que permite su unión, con gran afinidad, a la albúmina subcutánea y

plasmática (método de Protracción<sup>61,62</sup>) lo que condiciona absorción lenta, por su unión a la proteína, y acción mas prolongada que la NPH, aproximadamente 16 a 21 horas, pero la duración de la acción es dependiente de la dosis administrada<sup>63,64,65</sup>, a dosis menores de 0,4 U/kg, presenta mas variabilidad intra-individual, y su duración de acción se acorta<sup>66</sup>. (Tabla 1) Al comparar las propiedades de las insulinas basales, y las ventajas de usar una u otra, se ha promocionado el uso de detemir, con reducido riesgo de hipoglucemias y menos aumento de peso<sup>63</sup>, pero estas propiedades son también dosis dependientes, solo a dosis menores de 0,4 U/Kg, y para sostenerlas se deberá sacrificar la duración de la acción, definido como el tiempo efectivo para mantener fija la tasa de infusión de glucosa (clamp euglucémico), con una sola dosis de insulina, ésta es una propiedad de suma importancia a la hora de definir el carácter basal de una insulina. Para evaluar esta propiedad, el artículo publicado por Pieber y col.<sup>65</sup> 2007, compara head-to-head a detemir y glargine, pero lo hace con un diseño de comparación de grupos paralelos, donde cada grupo tiene asignada la insulina a estudiar, y cada paciente, prueba el comportamiento de solo la insulina asignada a su grupo. En cambio el artículo publicado por Porcelatti y col<sup>66</sup> 2007, que también compara head-to-head detemir y glargina, pero usando un diseño de comparación de grupos cruzado (cross over), donde cada paciente prueba primero una insulina y al cruzarse los grupos prueba la otra; éste estudio, de Porcelatti et. al., evidencia que el tiempo de acción de detemir fue de  $\approx$  17,5 horas, contra 24 horas de glargina. Insulina detemir no cumple completamente con los parámetros que definen a una insulina basal ideal, por su duración de acción, como sí lo hace Insulina glargina<sup>66</sup>.

## ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO CON INSULINA EN DIABETES TIPO 1

Lo importante a considerar en diabetes tipo1 es que la insuficiencia de la célula- $\beta$  es abrupta y total por lo que la restitución debe ser completa y cumpliendo el patrón fisiológico de secreción endógena de insulina. Consideremos ahora, la aplicación de las insulinas disponibles en la actualidad y la ventaja de usar los análogos, como los que se adaptan más fielmente al ese patrón fisiológico.

### **Régimen de Dos Dosis Diarias Mezcladas**

Consiste en la combinación de dos dosis, una en el desayuno y una en la cena, en una sola inyectora, donde se mezcla insulina NPH e insulina Regular (no análogos)<sup>4,6,7,13,18,20,37</sup>.

Este esquema permite que, con la primera dosis, la insulina de acción Regular alcance su mayor efecto entre desayuno y almuerzo mientras que la insulina de acción intermedia (NPH), cubra hasta poco antes de la cena. La segunda dosis, se administra antes de la cena, así se busca que la acción de la insulina Regular sea efectiva hasta antes de dormir y la insulina de acción Intermedia se encargaría de intentar la cobertura del requerimiento de Insulina basal durante la noche y hasta antes del desayuno. Las proporciones de la dosis de cada tipo de insulina dependerán de las necesidades individuales del paciente.

En algunos casos se podría usar las preparaciones de insulinas mezcladas previamente (pre-mix) 70/30<sup>29,37,72,77</sup> en una proporción de 70% de insulina NPH / 30% de insulina regular, en cada dosis o la pre-mix 75/25, que contiene 75% insulina intermedia Standard / 25% de análogo Lispro<sup>40,49,50</sup>. Pero éstas “premezclas”, no son recomendables en pacientes diabéticos tipo1 por la muy poca flexibilidad para ajustarse al requerimiento individual de cada componente de insulina y de cada paciente, que pueden variar sustancialmente. En el diabético tipo 2, pueden ser una alternativa cómoda para el paciente, si su requerimiento de cada componente, es similar al de la preparación premezclada.

### **Régimen de Múltiples Inyecciones Diarias (MDI)**

Esta estrategia es ampliamente usada en pacientes diabéticos Tipo1, consiste en dos inyecciones de insulina NPH o insulina de acción Lenta en el desayuno y antes dormir, más 2 o 3 inyecciones de Insulina Regular antes de las comidas principales. La segunda dosis que se da antes de dormir (bt), en vez de en la cena, es con la idea de disminuir el riesgo de hipoglucemia nocturna y “tratar de cubrir” la secreción basal durante la noche.

Una variante, de éste régimen, es sustituir la insulina regular por los análogos de insulina de acción corta (ultra-rápidos) Lispro, Aspart o Glulisine; los picos de éstas preparaciones, análogos, imitan mas fielmente la secreción prandial de insulina, pero, al usar análogos, se

debe cambiar también la intermedia standard, pues si se mantienen éstas, se quedan sin cobertura las últimas horas de la tarde o noche temprana y las primeras de la mañana<sup>70</sup>, pues NPH o lenta no son insulinas basales realmente. En esta variante, Insulina Glargina es la alternativa como insulina basal, su nivel sanguíneo plano y prolongado por más de 24 horas<sup>8,14,20,41,51,53,55,70,73,75</sup>, simula más estrechamente la **secreción basal de insulina**.

### **Terapia con Bombas (BISI)**

Se fundamenta en la administración subcutánea, continua, de pequeñas dosis de insulina usando un dispositivo de infusión programada<sup>8,10,11,12,13,68</sup>. Es un procedimiento alternativo al régimen MDI<sup>8,55,68</sup>, en cuanto a efectividad, pero mas cómodo para el paciente. Las bombas son capaces de administrar en forma continua insulina de acción ultrarrápida<sup>10,11,12,13,44,45,46,47,68</sup>, a una dosis programable previamente, para simular el patrón de secreción fisiológico en ayunas y entrecomidas, y los Bolus, a la hora de las comidas, se obtienen por la presión a un botón en la bomba, que administra, de forma inmediata, la cantidad requerida. En el presente, este sistema es lo más cerca que tenemos en el mercado, al páncreas artificial.

Comparado con el régimen MDI, éste de bombas, dan mas flexibilidad al paciente, con igual alcance en el control glucémico, pero no es de uso masivo, es costoso, requiere bastante conocimiento técnico del dispositivo, educación, motivación, entrenamiento y dedicación para el monitoreo constante de la glucosa durante todo el día, para lograr optimizar el control requerido.

### **Insulina inhalada (IDPI- Inhaled dry powder insulin)**

Debido a que las inyecciones son una de las barreras al uso de insulina, este tipo de preparación vendría a sustituir la inyección por una forma menos traumática y mas cómoda<sup>10,11,67,78,79,80,81,82</sup>, en pacientes diabéticos que necesiten insulina. Esta preparación se puede combinar con insulina basal Glargina<sup>13,48,67,80,81,82</sup> como el componente prandial en el esquema basal-bolus. No debe ser usada en fumadores, ni pacientes que requieran pequeñas dosis<sup>78,79</sup>. Actualmente se encuentra en reconsideración la aprobación para su uso

## Régimen Basal / Bolus

Ha sido introducido recientemente como un nuevo procedimiento terapéutico y puede ser definido como la forma más fisiológica de imitar la secreción endógena de insulina, usando un componente de insulina de acción prolongada (análogo basal) y un componente de insulina de acción ultrarrápida (análogo prandial) que simule la secreción de un páncreas intacto es por eso que se le denomina basal-bolus<sup>5,13,18,45,47,73,74,76,78,83</sup>.

Consiste en usar la combinación de dos tipos diferentes de análogos de insulina, capaces de imitar el patrón de secreción post-absortivo y postprandial con el requerimiento adecuado para controlar la hiperglicemia y con el menor riesgo de hipoglucemias

El componente basal debe cubrir el 50% del requerimiento total diario<sup>8,40,49,51,59,66,70</sup> que se refiere a controlar la producción hepática de glucosa en ayunas, durante la noche y entre comidas.

El componente "bolus" debe cubrir el requerimiento restante e imitar la 1ª fase<sup>28</sup> de secreción de insulina, para controlar las incursiones agudas de la hiperglucemia postprandial<sup>8,10,11,46,47,49,52,67,70</sup>. Idealmente éste método necesita los siguientes requerimientos:

### Insulina Basal

- Mantener el nivel de insulina constante durante todo el día (plano)
- Suprimir la producción hepática de glucosa entre comidas y durante la noche
- Cubrir el 50% del requerimiento total de Insulina

### Insulina Bolo (prandial):

- Proveer el Pico inmediato de insulina necesario en la 1ª hora (1er pico)
- Limitar la hiperglucemia durante el estado Postprandial
- Cubrir ~10-20% del total del requerimiento diario, en cada comida

Desafortunadamente no hay una preparación de insulina única, que incluya los dos componentes, por eso debemos recurrir a combinar un análogo como componente basal y otro análogo como componente prandial (bolus), que deben ser administrados por separado, en respuesta a la glucemia basal o prandial, cumpliendo con el patrón de secreción de insulina

La sugerencia es que el uso de Análogos de insulinas ultrarrápidas antes de las comidas, con la adición de una sola dosis de insulina Glargine antes de dormir (bt), o a cualquier hora del día<sup>11,13,16,41,42,43,51,53,54,55,59,60,69,70,74,76</sup> optimiza el control de la hiperglucemia de ayuno con pocos episodios de hipoglucemia nocturna.

## ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO CON INSULINA EN DIABETES TIPO 2

El uso de insulina en DMT2 ha sido tradicionalmente "pospuesto" por años, el médico se ha ceñido a un algoritmo por "pasos", propuesto por asociaciones, federaciones y expertos internacionales<sup>21,22,23</sup>, que se deben "mantener" hasta alcanzar la meta propuesta, de cifras de hemoglobina glicada A1c (HbA1c)<sup>7,83</sup>. Es solo que, cuando el médico, guiado por ese algoritmo, considera, que con el uso de hipoglicemiantes orales no "alcanza las metas" propuestas, llaman a este hecho "falla secundaria"<sup>29,84</sup> del tratamiento, y es entonces, cuando para el siguiente paso, "debe tomar la decisión de iniciar" el tratamiento con Insulina. Recientemente se ha considerado que esta conducta terapéutica es un acto de "retardar" el uso de insulina en un paciente que ha perdido, progresivamente, la capacidad tanto anatómica (disminución de la masa) como funcional (disminución de la capacidad de respuesta secretoria) de sus células- $\beta$ <sup>232,33,34,35</sup>, y por supuesto, no responderá, con la secreción adecuada de insulina, al estímulo fisiológico de la glicemia, ni al estímulo con hipoglicemiantes orales tipo Secretagogos y, por lo tanto, no podrá alcanzar las metas propuestas de control de glucemia representados por el nivel de A1c. A este retardo se le ha denominado: Inercia clínica<sup>25</sup>

Es una barrera a superar, inducir al médico a reconocer el momento oportuno como el momento de la insuficiencia pancreática, que podemos identificar midiendo algunos parámetros de función del páncreas como son: los niveles de Péptidos-C, índice Insulina/proinsulina, niveles de Amylina, y de más fácil medida, la glucemia posprandial<sup>24,28,32,33,34,35,69,85</sup>.

Hay crecientes evidencias que sugieren que el tratamiento con insulina en el momento oportuno del curso natural de la Diabetes tipo 2, ofrece ventajas incuestionables, regulando los niveles de glucosa y retardando la aparición de



complicaciones vasculares, a medida que va decayendo la actividad pancreática<sup>32,33,34,35,85,86</sup>, pero si se intenta el control glucémico tardíamente, con regímenes intensificados, con hipoglicemiantes orales o con insulina, para revertir el riesgo macrovascular, tendrá resultados poco alentadores<sup>87,88,89,90</sup>, además, la variabilidad aguda de la glucosa, es un fuerte predictor de crisis de hipoglucemia severa, que induce stress oxidativo, que pueden pasar desapercibidas si estamos monitoreando la A1c, como parámetro evaluador del tratamiento que puede estar dentro de la meta, pero a costa de crisis de hipoglicemias.

El compromiso progresivo de la célula- $\beta^2$  en la dinámica de la secreción de insulina<sup>4,15,18,24,25,26,27,28,30,31,32,33,34,35,69,84,85,86,91</sup> con consecuentes niveles insuficientes de insulina endógena para poder compensar la resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos, muestran el Defecto Fisiopatológico Dual de la Diabetes Mellitus tipo 2<sup>9,24,26,27,30,31,32,33,34,35,83,92,93,94</sup> que son la causa de la hiperglucemia basal sostenida, pero sobre todo hiperglucemia postprandial que indica la pérdida de la 1ª fase<sup>28,32,33,34,35</sup> de secreción de insulina; éste momento, en la evolución de la diabetes tipo 2, marca la poca o nula respuesta de la célula beta, para secretar insulina, al estímulo fisiológico de la hiperglicemia o al tratamiento oral con secretagogos como Sulfonilúreas, Meglitinidas, análogos de GLP-1<sup>85,86,91,95</sup>, inhibidores de la DPP-IV<sup>86,91,95</sup> o análogos de Amilina<sup>102</sup>; que no podrán incrementar los niveles de insulina endógena, en una célula- $\beta^2$  insuficiente, con una capacidad de respuesta mermada; es ésta la razón fisiopatológica, que se debe usar para identificar el momento ideal para el Inicio Oportuno<sup>35</sup> de tratamiento con Insulina, en sustitución al páncreas y no usar un objetivo terapéutico (alcanzar la meta) para tal fin. La insulinización en este momento, debe reestablecer el control adecuado de glucemia en pocas semanas, y por supuesto, así, sí se alcanzará el objetivo terapéutico, meta de A1c, cuyos valores dependen del nivel de glucosa (en ayunas y postprandial) unida, irreversiblemente, a la hemoglobina-A circulante y no se modificará durante todo el tiempo de vida del glóbulo rojo, dos o tres meses, aun cuando en pocas semanas se modifiquen los valores de glicemia. La A1c no registra la variabilidad aguda de los niveles de glucosa, y si se insiste en permanecer usando

secretagogos, en un páncreas insuficiente, se verá, como el nivel de A1c, en vez de bajar, puede ir en aumento, pues no se ha corregido la hiperglicemia, como lo señala en su trabajo Brown et al.<sup>25</sup>, donde, los pacientes que ingresan al estudio, al principio de aplicación del algoritmo tenían 7,5% de A1c, pero, después de 10 años de observación, mostraron 9,6% de A1c, cuando se decidió cambiar a insulina. Se evidencia que, usando el objetivo terapéutico para definir el momento oportuno para inicio de insulina, puede ser (...y es) demasiado tarde. El nivel de glucosa en ayunas, la glucosa postprandial y la hemoglobina glicada A1c (HbA1c), han sido usadas como parámetros para evaluar el control en el paciente diabético a corto y largo plazo, usando diversos regímenes terapéuticos<sup>4,6,7,8,9,12,13,14,15,16,17,18,19,20,43,56,68,73,82,84</sup>, pero, mas recientemente, el Dr. David Nathan, investigador principal del International AD-AGE Trial (HbA1c-Derived Average Glucosa)<sup>96,97</sup>, un estudio preparado para confirmar la relación entre el promedio de la glucosa y los niveles de A1c, lo presentó en la Reunión anual de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), en Chicago USA, Junio 2007, donde plantea que..."los pacientes tienen un problema de glucosa, no de hemoglobina..." "...éste valor pudiera ayudarlos a entender mejor su enfermedad" ....Tambien, en la reunión anual del Grupo Europeo para el estudio de la Diabetes (EASD), en Ámsterdam Septiembre 2007, el Dr. Robert Heine, presentó los resultados<sup>98</sup> de este estudio, y dice que esos resultados podrían cambiar el uso del valor absoluto de la HbA1c, por este nuevo parámetro propuesto: Promedio de glucosa sanguínea derivado de A1c ("en vez de HbA1c"<sup>96</sup>).

Los autores proponen que la de variación del valor absoluto de A1c, es muy lento en comparación con la variación que experimenta el nivel de la glucosa, cuando se aplica algún tratamiento. Creen los autores, que puede suceder que con el tratamiento intensivo se logre disminuir, agudamente la glicemia, pero la A1c no variará en el mismo tiempo agudo (necesita de 90 a 120 días para registrar modificación y podría ser tardía la toma de decisión de cambiar o no el tratamiento), por eso, si lo que se está monitoreando es la glicemia (y su promedio), sí se podrá ver, a tiempo, la efectividad, o no, del tratamiento y no pasarían desapercibidas hipoglucemias importantes.



Reportando los resultados de la glicohemoglobina como el derivado del promedio de la glucosa, dice Nathan, pudiéramos ver la ventaja de reportar la glicemia crónica en las mismas unidades que el paciente usa en su auto monitoreo diario. Por esas razones, el auto control continuo de la glicemia, y usando promedio como parámetro de control a largo plazo, podría ser un método alternativo, y más seguro, que los niveles absolutos de HbA1c.

## BARRERAS EN LA TERAPIA INSULINICA.

Sabemos que desde que se plantea la posibilidad de tratamiento con insulina en el paciente diabético tipo2, se presenta una "resistencia" a su uso. Cuando se revisan en profundidad, terminan siendo solo mitos, que se pueden superar con el conocimiento farmacológico de la insulina y sus acciones en el individuo. Esos puntos de resistencia son llamados Barreras, las más mencionadas son:

- a. La ganancia de peso,
- b. El riesgo de hipoglucemias,
- c. El mito de que la insulina "es" para diabéticos tipo 1 y no es apropiada para tipo 2, y
- d. Más notable aun es el concepto errado que puede aumentar el riesgo a complicaciones vasculares crónicas: cardiovascular, cerebrovascular, amputaciones, ceguera e insuficiencia renal.

La posibilidad de que el tratamiento con insulina en diabetes tipo2 produzca o aumente un estado de hiperinsulinismo hace crecer el miedo a la potencial aceleración de la aterosclerosis(?) y la precipitación de las complicaciones (ceguera, IM, ACV, IRC, etc). A la fecha no hay evidencias médicas que así lo sugieran, ni que indique que, el riesgo vascular (cardíaco o de otro lecho macrovascular) aumente, con el nivel de insulina exógena en sangre, parece ser más bien un mito popular, como se ha demostrado en diferentes ramas del UKPDS<sup>30,31,84</sup>. Más recientemente, hay varios trabajos que relacionan de manera inversa el control intensivo de la glicemia y el riesgo vascular por aterosclerosis<sup>90,92,93,94</sup>, en estos estudios, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial<sup>87,88,99</sup> Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial<sup>88,99,100</sup> y Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)<sup>90</sup>, evidencian que con el

control intensivo de la glicemia, expresada en nivel de HbA1c por debajo de 6,5 o 6%, no se detiene o se revierte el riesgo de enfermedad, cardiovascular, que es el desenlace estudiado, indicando, que la hiperglicemia no es la causa principal del riesgo de enfermedad macrovascular. Este hecho también ha sido publicado anteriormente en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS<sup>30,31</sup>), donde con el tratamiento intensivo la disminución de las lesiones macrovasculares solo fue de 14%, pero las microvasculares fue de promedio 40% (entre 37 y 43). En el estudio ADVANCE, donde se compara el efecto de un hipoglicemiante tipo secretagogo, y un antihipertensivo tipo inhibidor de la ECA, se evidencia, que es más beneficioso controlar la inflamación<sup>92,93,94</sup> que produce disfunción endotelial, por hiperactividad de la Angiotensina-II, clínicamente expresado como hipertensión, usando el fármaco específico para esta alteración fisiopatológica, que disminuir los valores de glicemia con un potente secretagogo de insulina. Más aun, en el Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction DIGAMI trial<sup>101</sup>, que evaluó los efectos de la infusión de insulina en pacientes diabéticos Tipo 2 con infarto al miocardio (IM), muestra que la terapia con insulina más bien mejora el pronóstico (disminución de 28% en las muertes), por lo que recomienda el uso de insulina incluso en el periodo agudo del IM y para disminuir la Enfermedad Vascular cardíaca en pacientes con alto riesgo; es más, ante cualquier enfermedad aguda tratada en UCI, se debe insulinar al paciente, además de la terapia para la patología de base, a fin de mantener niveles de glucosa por debajo de los 100 mg/dL<sup>8,10,12,13,16</sup>, para disminuir el riesgo de muertes. En pacientes obesos, con DMT2, tratados con insulina<sup>4,6,7,9,12,13,14,15,18,20,43,71,77</sup>, apartando la ganancia de peso, otros factores de riesgo Cardiovascular<sup>92,93</sup>, como la hipertensión arterial, no se modificó, y la dislipidemia mejoró, lo que reta a los que piensan que la terapia con insulina afecta negativamente a los pacientes con Síndrome de Resistencia a la insulina<sup>75,92,93,94</sup>, y particularmente a éstos dos componentes del Síndrome, como son la Hipertensión Arterial y la dislipidemia.

Las "complicaciones vasculares" (y no sólo cardiovasculares), ya pueden estar presentes en mas del 50% de los diabéticos tipo2, muchos años antes de presentarse la hiperglucemia<sup>92,93</sup>,

que es el momento en el que se hace el diagnóstico, por lo que ésta solo aporta una contribución al deterioro vascular (disfunción endotelial) pre-existente, “glicosilando” las proteínas (efecto de glucotoxicidad).

La terapia con insulina en Diabetes Tipo 2 mejora la resistencia a la insulina a nivel endotelial, disminuyendo el riesgo ateromatoso<sup>94</sup>.

El éxito de superar las barreras siempre dependerá de el nivel de comprensión del médico acerca de las características fisiopatológicas de la Diabetes Mellitus Tipo 2 para comprender el papel de la Insulina, y su uso “a tiempo”, oportuno, para alcanzar el objetivo terapéutico de uso en la actualidad: Control metabólico con Glicemia en ayunas ( $\leq 100$  mg/dl), Glicemia Postprandial ( $d \leq 140$  mg/dl), y HbA1c ( $\leq 7\%$ )<sup>96,97,98</sup>

Con la aparición de los Inhibidores de la enzima DPP-IV<sup>86,91,95</sup>, también llamados potenciadores de GLP-1, para intentar corregir el defecto fisiopatológico dual (resistencia periférica a la acción de la insulina + falla del páncreas tanto de la célula- $\beta$  como de la célula- $\alpha$ ), puede estimular al médico, a preferir mantener la Terapia Oral en vez del inicio de la Terapia con Insulina, pero se debe tener en cuenta que la capacidad de respuesta secretoria pancreática, debe estar presente para que estos medicamentos sean efectivos.

Los Análogos de GLP-1<sup>86,91</sup>, se administran en inyecciones, al igual que la insulina, por lo que de inicio presentan una de las barreras más mencionadas al uso de insulinas, y los pacientes los asocian a “una insulina más”, así que se necesita mayor difusión de esta clase farmacológica y mejores programas de educación en diabetes para su comprensión y uso.

Quizá en el futuro, cuando otras vías de administración de insulina (insulina Inhalada, por ejemplo<sup>10,11,13,37,48,67,78,79,80,82</sup>) pudieran estar ampliamente disponibles para su uso comercial, el reemplazo por un análogo de insulina prandial, No Inyectable a la hora de la comida (como componente bolus) y un suplemento, en una sola dosis al día, del análogo basal Glargine (bt) podría ser la estrategia de elección para el tratamiento sustitutivo con Insulina exógena. Se obtiene un mejor control glucémico, con menos riesgos de hipoglucemia y con menos aumento de peso no deseado, cuando el paciente titula su dosis de insulina basal glargina

y prandial con análogo ultrarrápido, basado en el auto monitoreo glucémico y según el esquema propuesto en el sub análisis publicado en 2007 por Davies M. et.al<sup>43</sup>, y de acuerdo a la carga calórica en cada comida.

## CONCLUSIONES

El defecto fisiopatológico que caracteriza a la diabetes mellitus Tipo 1 o Tipo 2, debe ser la base para orientar el tratamiento. Así para el tratamiento en diabetes tipo 1, se promociona el uso de los análogos de insulina usando el esquema basal-bolo para sustituir al páncreas totalmente dañado, como la forma más fisiológica. Los análogos son los que mejor imitan la secreción pancreática endógena.

Por otra parte, en Diabetes Tipo 2, se debe considerar que es una enfermedad donde progresivamente se va perdiendo la masa y la capacidad de función del páncreas, y que debemos identificar ese momento para considerarlo como el adecuado u oportuno, para el inicio de la insulinización.

En diabetes tipo 2, el daño vascular (macro) se produce, principalmente, por la inflamación sistémica crónica que caracteriza a los pacientes que comienzan a desarrollar el Síndrome Metabólico, expresada como disfunción endotelial, punto de inicio del proceso aterosclerótico, y no por el hiperinsulinismo. El tratamiento con insulina, contrario a producir daño, ayuda a prevenir el riesgo vascular. La enfermedad macro vascular, como consecuencia de la inflamación sistémica crónica, se inicia varios años antes de que aparezca la hiperglucemia, cuando, por definición, se hace el diagnóstico, el control intensivo de esta hiperglucemia, no previene el riesgo de enfermedad vascular (cardíaca o en cualquier lecho macrovascular), y esa podría ser la razón por la que los estudios presentados reciente-mente (ACCORD, ADVANCE, VADT, y los que analizan de forma combinada los resultados de éstos), no muestran el éxito esperado en prevención de complicaciones macrovasculares, cuando se controla la hiperglucemia, como se pensó al diseñar esos estudios.

Debemos darle otra visión a estos conceptos, la lesión ateromatosa del vaso sanguíneo, se relaciona más con la resistencia a la acción de la insulina en el endotelio, que con la acción deletérea de la hiperglucemia en la misma área, por esa razón, el intentar prevenir los desenlaces, conocidos como complicaciones de la dia-

betes, mediante el control intensivo de la glucemia, no aporta buenos resultados. Estas lesiones están presentes años antes de presentarse el deterioro del control glucémico

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Global Projection of Diabetes Epidemia. Diabetes Atlas 3<sup>rd</sup> Edition, IDF, 2006.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053.
3. Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, Liu LL, Loots B, Linder B, Marcovina S, Rodríguez B, Standiford D, Williams DE. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. The burden of Diabetes mellitus among US youth: Prevalence estimates from the search for Diabetes in youth study. *Pediatrics* 2006;118:1510-1518
4. Berger M, Jorgens V, Muhlhauser I. Rationale for the use of insulin therapy alone as the pharmacological treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(Suppl 3):C71-C75.
5. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42: 1151-1167.
6. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1999;131: 281-303.
7. Edelman SV, Henry RR. Insulin therapy for normalizing glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes: application, benefits, and risks. *Diabetes Rev* 1995;3:308-334.
8. Goldstein BJ Intensive insulin therapy regimens: is there a difference in patient satisfaction? *Nat Clin Pract Endocrinol & Metab*. 2005;1, 80-81.
9. Kelley DB, ed. Medical management of type 2 diabetes. In: *Medical Management of Type 2 Diabetes*. Alexandria, Va: American Diabetes Association 1998:56-72.
10. Krzentowski G. The new insulins. *Rev Med Brux* 2005;26:S 241-245.
11. Siddiqui NI. Insulin analogues: new dimension of management of diabetes mellitus. *Med J* 2007;16(1):117-21.
12. Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. *Lancet* 2001;358:739-746.
13. Rosenstock J, Insulin therapy: optimizing control in type 1 and type 2 diabetes. *Clin Cornerstone* 2001;4:50-64.
14. Skyler JS. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. In: DeFronzo RA, ed. *Current Therapy of Diabetes Mellitus*. St. Louis, Mo: Mosby 1998: 108-116.
15. White JR, Pharm PA, Davis SN, Cooppan R, Davidson M, Mulcahy K, Manko GA, Nelinson D. The diabetes consortium medical advisory board clarifying the role of insulin in type 2 diabetes management. *Clin Diabetes* 2003;21:14-21.
16. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2004: *Diabetes Care* 2007; 27 (suppl. 1):1-150.
17. Bloomgarden. Achieving glycemic goals in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:174-180.
18. Chehade JM Mooradian AD. A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2000;60:95-113.
19. Davidson MB. Starting insulin therapy in type 2 diabetic patients: Does it really matter how? *Diabetes Care* 2005;28:494-495.
20. Page S. Insulin initiation in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22(S4), 2-5.
21. Consensus American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1995;18:1510-1518
22. Nathan DM et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2006;29:1963-1972.
23. American Diabetes Association. Algorithm Consensus ADA-EASD. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl-1): S4-S41.
24. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of  $\beta$ -Cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose *Diabetes Care* 2006;29:1130-1139.
25. Brown. Clinical Inertia. *Diabetes Care* 2004;27:1536-40.
26. Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R. Prevention of type 2 diabetes insulin resistance and beta-cell function *Diabetes* 2004;53:34-38.
27. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3-19.
28. Del Prato S, Tiengo A. The importance of first phase insulin secretion: implications for the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:164-174
29. Ray JA, Valentine WJ, Roze S, Nicklasson L, Cobden D, Raskin P, Garber A, Palmer AJ. Insulin therapy in type 2 diabetes patients failing oral agents: cost-effectiveness of biphasic insulin aspart 70/30 vs. insulin glargine in the US. *Diabet Ob Metab* 2007;9:103-113.
30. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *UK Prospective*



- Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-2012.
31. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-1258.
  32. Bergman RN, Finegood DT, Kahn SE. The evolution of  $\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2002;32 (Suppl 3):35-45.
  33. Pradhan AD, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Insulin, proinsulin: insulin ratio and the risk of developing type 2 diabetes mellitus in women. *Am J Med* 2003; 114: 438-444.
  34. Yoon KH. Selective beta cell loss and  $\alpha$  cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2300-2308.
  35. Del Prato D. Beta and  $\alpha$  cell dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6:719-731.
  36. Brange J, Ribel U, Hansen JF, Hansen JF, Dodson G, Hansen MT, Havelund S, Melberg SG, Norris F, Norris K, Snel L. Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications. *Nature* 1988;333:679-682.
  37. Galloway JA. New directions in drug development: mixtures, analogues, and modeling. *Diabetes Care* 1993;16 (Suppl 3):16-23.
  38. Vajo Z, Fawcett J, Duckworth WC. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogs *Endocr Rev* 1999;22: 706-717.
  39. Kang S, Brange J, Burch A, Volund A, Owens DR. Subcutaneous insulin absorption explained by insulin's physicochemical properties. Evidence from absorption studies of soluble human insulin and insulin analogues in humans. *Diabetes Care* 1991;14:942-948.
  40. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P, Cartechini MG, Bartocci L, Brunetti P, Bolli GB. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999;22:468-477.
  41. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1666-1671.
  42. Scholtz HE, van Niekerk N, Meyer BH. An assessment of the variability in the pharmacodynamics (glucose-lowering effect) of HOE901 compared to NPH and Ultralente human insulins using the euglycaemic clamp technique. *Diabetologia* 1999;42(Suppl 1):A235.
  43. Davies M., R. Evans, F. Storms, R. Gomis, K. Khunti. Initiation of insulin glargine in suboptimally controlled patients with type 2 diabetes: sub-analysis of the AT.LANTUS trial comparing treatment outcomes in subjects from primary and secondary care in the UK *Diabetes Ob Metab* 2007;9:706-713.
  44. Barnett AH, Owens DR. Insulin analogues. *Lancet* 1997;349:47-51.
  45. Becker R, Frick A, Heise T, Rave K. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of insulin glulisine compared with insulin lispro in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53(Suppl 2): Abstract 503
  46. Becker R, Frick A, Wessels D, Scholtz H. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a new rapidly acting insuline analogue, insulin glulisine. *Diabetes* 2003;52(Suppl 1):Abstract 475.
  47. Campbell RK, Campbell LK, White JR. Insulin lispro: its role in the treatment of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1996;30:1263-1271.
  48. Girish C, Manikandan S, Jayanthi M. Newer insulin analogues and inhaled insulin. *Indian J Med Sci* 2006;60:117-23.
  49. Janssen MM, Snoek FJ, Masurel N, Hoogma RP, Devillé WL, Popp-Snijders C, Heine RJ. Optimized basal-bolus therapy using a fixed mixture of 75% lispro and 25% NPH insulin in type 1 diabetes patients: no favorable effects on glycemic control, physiological responses to hypoglycemia, well-being, or treatment satisfaction. *Diabetes Care* 2000;23:629-633.
  50. Koivisto VA, Tuominen JA, Ebeling P. Lispro Mix25 insulin as premeal therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:459-462.
  51. Lepore M, Kurzhals R, Pampanelli S. Pharmacokinetics and dynamics of s.c. injection of the long-acting insulin glargine (HOE1) in T1DM. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):A97.
  52. Guerci B, Sauvanet JP. *Diabetes Metab* 2005;31:4S7-4S24.
  53. Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. For the european study group of HOE 901 in type 1 diabetes. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:157-162.
  54. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:639-643.
  55. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. For the US insulin glargine (HOE 901) type 1 diabetes investigator group. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1

- diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care* 2000;23:1137-1142.
56. Rosenstock J, Riddle MC, Dailey G, Guerich J. Treatment to target study: feasibility of achieving control with the addition of basal bedtime insulin glargine (Lantus) or NPH insulin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes on oral agents. *Diabetes* 2001;50(Suppl 2):A520.
  57. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Donley DW. Efficacy and safety of HOE 901 (insulin glargine) in subjects with type 2 DM: a 28-week randomized, NPH insulin-controlled trial. *Diabetes* 1999;48 (Suppl 1):A100.
  58. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Park GD, donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631-636.
  59. Rosskamp RH, Park G. Long-acting insulin analogs. *Diabetes Care* 1999;22(Suppl 2): B109-B113.
  60. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther.* 2004;26:1179-1181.
  61. Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I, Kiehr B, Larsen UD, Ribøl U. Albumin binding of insulins acylated with fatty acids: characterization of the ligand-protein interaction and correlation between binding affinity and timing of the insulin effect *in vivo*. *Biochem J* 1995;312:725-731.
  62. Havelund S, Plum A, Ribøl U, Jonassen I, Volund A, Markussen J, Kurtzhals P. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res* 2004; 21:1498-1504.
  63. Danne T, Lupke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall MA. Levemir is characterised by a consistent pharmacokinetic profile across age groups in children, adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3087-3092
  64. Heise U, Nosek L, Biilmann RB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614-1620.
  65. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA, Robertson LI. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2007;24:635-642.
  66. Porcellati F, Rossetti P, Ricci N, Marzotti S, Lucidi P, Luzio S, Owens DR, Bolli GM, Fanelli CG. PK and PD of glargine and detemir in T1 DM. *Diabetes Care* publish ahead of print, published online July 10, 2007 Additional information for this article can be found in an online appendix at <http://care.diabetesjournals.org>.
  67. Rave KM, Nosek L, Peña de la A, Seger M, Ernest CS, Heinemann L, Batycky RP, Muchmore DB. Dose response of inhaled dry-powder insulin and dose equivalence to subcutaneous insulin lispro. *Diabetes Care* 2005;28:2400-2405.
  68. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, Lilos P, Dickerman Z, Phillip M. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: A randomized open crossover trial *pediatrics* 2003;112:559-564.
  69. Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L, Birkeland K, Dejgaard A, Hanssen KF, Madsbad S. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 2000;37:41-46.
  70. Garg SK, Rosenstock J, Ways K. Optimized basal bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glusine versus regular human insulin in combination with basal insulin glargine. *Endocr Pract* 2005;11:11-17.
  71. Gerstein HC, Yale JF, Harrist SB, Issa M, Stewart JA, Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and /or sulphonylureas. The Canadian Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment Study (INSIGHT). *Diabet Med* 2006;23:1390-1393.
  72. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents vsus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:254-259.
  73. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-3086.
  74. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman. A Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. *Diabetes Care* 2005;28:950-955.
  75. Schreiber SA, Haak T. Insulin glargine benefits patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic treatment: an observational study of everyday practice in 12, 216 patients. *Diabetes Ob Metab.* 2007;9:31-38.
  76. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemien M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during



- insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000;23:1130-1136.
77. Riddle MC, Schneider J. Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone. Glimepiride Combination Group. *Diabetes Care* 1998;21:1052-1057.
  78. Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2001;134:203-207.
  79. Heinemann L, Klappoth W, Rave K, Hompesch B, Linkeschowa R, Heise T. Intraindividual variability of the metabolic effect of inhaled insulin together with an absorption enhancer. *Diabetes Care* 2000;23:1343-1347.
  80. Setter SM, Levien TL, Iltz JL, Odegard PS, Neumiller JJ, Baker DE, Campbell RK. (vinculos on line) Inhaled dry powder insulin for the treatment of diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007 May;29:795-813.
  81. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng SL, Gelfand RA. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 2001;357:331-335.
  82. Weiss SR, Berger S, Cheng S. For the phase II insulin study group. Adjunctive therapy with inhaled human insulin type 2 diabetic patients failing oral agents: a multi-center phase II trial. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):A12.
  83. [No authors listed]. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA1c measurement. *Diabetología* 2007; 50:2042-2043.
  84. Wright A, Burden ACF, Paisley RB, Cull CA, Colman RR. UK diabetes study group: sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002;25:330-336.
  85. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, Creutzfeldt W. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:492-498.
  86. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noshmehr H, Bertolotto C, Di Mario U, Harlan DM, Perfetti R. GLP-1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003; 144:5149-5158.
  87. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. (ACCORD) *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
  88. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008;358:2630-2633.
  89. Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2008;358:2633-2635.
  90. The VA Diabetes Trial. (VADT) Duckworth W, Abraira C, Moritz T. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; DOI: 10.1056/NEJMoa0808431. Available at: <http://www.nejm.org>.
  91. Drucker DJ. Biological actions and therapeutics potential of the glucagon-like peptides *Diabetes Care* 2003;26:2929-2940.
  92. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143.
  93. Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Current Opinion in clinical nutrition & Metabolic Care* 2002;5:551-559.
  94. Kaplan RC, Frishman WH. Systemic inflammation as a cardiovascular disease risk factor and as a potential target for drug therapy. *Heart Disease* 2001;3:326-332.
  95. Christopher HS. Application of dipeptidyl peptidase IV inhibitors in diabetes mellitus. *Inter J Biochem Cell Biol* ;38:860-872. Available on line: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com), [www.elsevier.com/locate/biocel](http://www.elsevier.com/locate/biocel).
  96. Nathan D. Average blood glucose instead of HbA1c? Change appears to be coming for diabetes care. American Diabetes Association (ADA) 2007.
  97. Nathan D. HbA1c out, average glucose in? ADAG results support new reference method for chronic glycemia. 43th annual Meeting EASD. Amsterdam September 19, 2007.
  98. Heine R. Results of the HbA1c-derived Average Glucose (ADAG) trial European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2007 Meeting September 19, 2007. Amsterdam, the Netherlands.
  99. Krumholz HM, Lee TH. Redefining quality-implications of recent clinical trials. *N. Engl J Med* 2008; 358:2537-2539.
  100. ADVANCE Collaborative Group. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
  101. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *Br Med J* 1997;314: 1512-1515.
  102. Jacob B. University of Washington Diabetes Care Center: Initial Pramlintide Experience. *Diabetes* 2006; 55 (Suppl 1) A117.

# DISTRIBUCIÓN DE LAS FRECUENCIAS ALÉLICAS Y GENOTÍPICAS DEL POLIMORFISMO *GHRd3* EN PACIENTES VENEZOLANOS CON TALLA BAJA

Francisco Álvarez-Nava<sup>1</sup>, Roberto Lanes<sup>2</sup>, Henry Marcano<sup>3</sup>, Tatiana Pardo<sup>1</sup>, William Zabala<sup>1</sup>, José M. Quintero<sup>1</sup>, Mariela Paoli<sup>4</sup>, Peter Gunczler<sup>2</sup>, Nora Maulino<sup>3</sup>, Marvelys Pérez<sup>3</sup>, Karilé Méndez<sup>1</sup>, Marisol Soto<sup>1</sup>, Ernesto Solís<sup>1</sup>, Joalice Villalobos<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. <sup>2</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Clínicas Caracas. Caracas, Venezuela. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital de Niños "J.M. de Los Ríos". Caracas, Venezuela. <sup>4</sup>Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina, Universidad de Los Andes, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela. <sup>5</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital de Especialidades Pediátricas de Maracaibo. Maracaibo, Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivos.** La delección (*GHRd3*) o inserción (*GHRfl*) del exón 3 es un polimorfismo común en el gen del receptor de la hormona de crecimiento (*GHR*) en los seres humanos. La presencia del alelo *GHRd3* se ha asociado con el grado de respuesta de terapia con Hormona de Crecimiento Recombinante Humana (rhGH). El objetivo de este estudio fue determinar las frecuencias alélicas y genotípicas de este polimorfismo en un grupo de 69 niños venezolanos con talla baja que estaban recibiendo rhGH.

**Métodos.** Se extrajo DNA a través de la técnica del método combinado Fenol/Sevag e Inorgánica. Se determinó el genotipo del exón 3 del gen *GHR* usando tanto PCR- monoplex como PCR-multiplex.

**Resultados.** Entre los pacientes con talla baja la frecuencia genotípica se distribuyó de la siguiente manera: *GHRfl/GHRfl* (55%) *GHRfl/GHRd3* (35%) y *GHRd3/GHRd3* (10%) y la frecuencia alélica fue de 0,27 para *GHRd3* y 0,73 para *GHRfl*. Para el grupo testigo la frecuencia genotípica se distribuyó así: *GHRfl/GHRfl* (56%), *GHRfl/GHRd3* (30%) y *GHRd3/GHRd3* (14%) y la frecuencia alélica era de 0,29 para *GHRd3* y 0,71 para *GHRfl*. Las características clínicas basales de los pacientes con talla baja eran similares entre los diferentes genotipos encontrados en el grupo de estudio.

**Conclusiones.** La proporción del genotipo y los alelos del gen *GHR* fueron similares entre el grupo testigo y los pacientes con talla baja, lo que traduce que la etiología de la talla baja no obedece a este polimorfismo.

**Palabras clave:** Deficiencia de Hormona de Crecimiento, Equilibrio de Hardy-Weinberg, Frecuencia Alélica y Genotípica, gen *GHR*, Polimorfismo, Talla Baja.

## ABSTRACT

**Objective.** The deletion (*GHRd3*) or insertion (*GHRfl*) of exon 3 is a common polymorphism in the receptor growth hormone gene (*GHR*) in humans. The presence of the allele *GHRd3* has been associated with the degree of responsiveness to therapy with recombinant human Growth Hormone (rhGH). The aim of this study was to determine the genotypic and allele frequencies of this polymorphism in a group of 69 Venezuelan children with short stature who were receiving rhGH.

**Methods.** Genomic DNA was extracted from blood lymphocytes using combined method Fenol/SEVAG + Salting out. The *GHR*-exon 3 was genotyped using both PCR monoplex and multiplex assays.

**Results.** Among patients with short stature, genotype frequency was distributed as follows: *GHRfl/GHRfl* (55%), *GHRfl/GHRd3* (35%) and *GHRd3/GHRd3* (10%) and allele frequency for *GHRd3* and *GHRfl* was 0.27 and 0.73, respectively. For the control group, genotype frequency was distributed as follows: *GHRfl/GHRfl* (56%), *GHRfl/GHRd3* (30%) and *GHRd3/GHRd3* (14%) and allele frequency for *GHRd3* and *GHRfl* was 0.29 and 0.71, respectively. The baseline clinical features of patients with short stature were similar among different genotypes found in the study group.

**Conclusions.** The proportion of genotype and allele of the *GHR* gene were similar between the control group and patients with short stature, which translates that the etiology of short stature is not due to this polymorphism.

**Key words:** Allele and Genotype Frequencies, *GHR* gene, Growth Hormone Deficiency, Hardy-Weinberg Equilibrium, Polymorphism, Short Stature.

Artículo recibido en: Noviembre 2008. Aceptado para publicación en: Diciembre 2008.

Dirigir correspondencia a: Francisco Álvarez-Nava. falvareznav@yahoo.com

## INTRODUCCIÓN

La Hormona de Crecimiento (GH) es el principal determinante del crecimiento postnatal. Es secretada por la adenohipofisis y actúa sobre las células dianas a través del receptor transmembrana propio de la GH conocido como Receptor de la GH (GHR). Éste es el responsable de todas las acciones de la GH. La unión GH-GHR conduce a la activación de la vía Janus kinases (JAK) and Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT) (JAK-STAT) y el posterior incremento en la producción de al menos tres péptidos dependientes de la GH: el Factor Insulinoide Tipo I (IGF-I), la Proteína de Unión al IGF tipo 3 (IGFBP3) y la subunidad ácido-lábil. Estos tres péptidos se combinan para formar la principal forma circulante de IGF, la cual es llevada a las células dianas para unirse al receptor del IGF-I. De esta manera, la GH estimula indirectamente una cascada de eventos que conduce a la transcripción de genes blancos. Mutaciones en el gen *GHR* son las responsables del síndrome de Laron, una condición autosómica recesiva de talla baja severa debido a resistencia a la GH<sup>1-2</sup>. También se han descrito mutaciones en el gen *GHR* en pacientes con talla baja idiopática<sup>3</sup>. El gen *GHR* es un gen de copia única que se localiza en el brazo corto del cromosoma 5, más específicamente en 5p13.1-p12. Este gen contiene 90 kb e incluye 9 exones codificantes (numerados de 2 al 10) y varios exones no-codificantes que se empalman alternativamente ubicados en la región 5'-no-traducida<sup>4</sup>. El exón 2 codifica el péptido señal, los exones 3-7 codifican el dominio extramembrana, el exón 8 codifica el dominio transmembrana y los exones 9 y 10 codifican un dominio intracito-plasmático. Dos de las isoformas más comunes de *GHR* en humanos se generan por retención (*GHR-fl*) o exclusión (*GHR-d3*) del exón 3<sup>5</sup>. Estos alelos tienen una amplia distribución en el humano, con un rango de frecuencia de 68-75% para el alelo *GHR-fl* y 25-32% para *GHR-d3*<sup>6-7</sup>. El polimorfismo proteico codificado por el alelo *GHR-d3* produce la pérdida de los aminoácidos 7 al 28 y la sustitución A6D en el extremo N-terminal del dominio extracelular del receptor, el cual se conserva evolutivamente entre muchas especies de mamíferos. Por lo tanto, el alelo codificante *GHR-d3* es específico de los humanos<sup>2</sup>. La presencia de una sola copia del alelo *GHR-d3* parece ser suficiente para el crecimiento normal en la especie humana. Este

patrón evolutivo sugiere que la pérdida o retención del exón 3 puede afectar la expresión del receptor o su función, específicamente al afectar la unión con la GH, el procesamiento del receptor, su transporte, estabilidad, unión a otros ligandos, dimerización de monómeros de GHR o señal de traducción. Sin embargo, los residuos de aminoácidos desde 6 al 28 de la proteína GHR no se han podido modelar a través de estudios de cristalografía, por lo que se presume que estos residuos no participan directamente en la unión a la GH ya que estudios *in vitro* han encontrado que la afinidad a la GH por parte del GHR no está afectada por el polimorfismo del receptor<sup>8</sup>. Por el contrario, se ha especulado que esta región muy flexible del gen *GHR* puede jugar un papel fundamental en los cambios conformacionales durante la transactivación de los dímeros de GHR por parte de la GH. También, es posible que juegue un efecto sobre la transcripción génica, el empalme de RNA, la estabilidad proteica y la glicosilación así como el transporte a la membrana celular, etc.

El GHR es un receptor transmembrana que, en humanos, contiene 638 residuos de aminoácidos (incluyendo el péptido señal de membrana de 18 residuos) y consiste de un dominio extracelular de unión a hormonas de 246 aminoácidos, un dominio de transmembrana y un dominio intracito-plasmático de 350 aminoácidos<sup>2</sup>. Una vez unido a la GH, la molécula de GHR puede formar homodímeros que son esenciales para la activación del receptor, mediando, por lo tanto, los bien conocidos efectos de la GH. Después de la dimerización de las dos cadenas transmembranas para formar el *GHR* funcional, los individuos homocigotos tienen los homodímeros *GHR-fl* o *GHR-d3* en su superficie, mientras los heterocigotos tienen homodímeros de *GHR-fl*, homodímeros *GHR-d3* y heterodímeros de *GHR-fl*- *GHR-d3*<sup>5</sup>.

La terapia hormonal con GH recombinante humana (rhGH) es un tratamiento aprobado para varias entidades entre las que se incluyen pacientes con deficiencia de GH, talla baja idiopática, retardo del crecimiento intrauterino, y algunos trastornos genéticos como síndrome de Turner, síndrome de Noonan, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Silver-Rusell, etc. El tratamiento se basa en dosis estándares fijas calculadas por el peso o la superficie corporal del paciente. Existe una respuesta variable de esta terapia entre los pacientes sometidos a la



misma, la cual puede depender de varios factores entre los cuales cabe mencionar la duración del tratamiento, la talla al comienzo del tratamiento, el retardo en la edad ósea, la talla al inicio de la pubertad, la talla media parental, la velocidad del crecimiento en el primer año del tratamiento, edad al comienzo del tratamiento, y el pico máximo de GH a las pruebas de estimulación, etc<sup>9-12</sup>. Sin embargo estos factores explican solo parcialmente la variabilidad interindividual a la respuesta a la rhGH, lo que implica que factores de tipo genético involucrados en la acción de la GH pueden tener un efecto en esta variabilidad, independiente de los factores ya mencionados. Ya que la GH actúa a través del GHR, es concebible que polimorfismos en la proteína GHR codificados por variantes alélicas en el gen *GHR*, puedan afectar la respuesta a la rhGH exógena en niños deficientes o no-deficientes de GH, y esto podría abrir nuevas perspectivas en el campo de la farmacogenética. Recientemente, se ha reportado una asociación entre el genotipo *GHR-d3* con una mejor respuesta a altas dosis de rhGH en niños con talla baja debido a retardo del crecimiento intrauterino o talla baja idiopática<sup>8</sup>. En ese estudio la respuesta a rhGH se midió a través de la velocidad de crecimiento durante el primer y segundo año de tratamiento. Los niños que tenían uno o dos alelos *GHR-d3* mostraban una respuesta mayor hasta el 75% en la velocidad de crecimiento en comparación con los niños que tenían el alelo *GHR-fl*. Estudios *in vitro* usando fibroblastos HEK co-transfectados con elemento de respuesta lactogénico (LHRE) y los genes *GHRfl* y *GHRd3* y utilizando, además, la actividad de la luciferasa como sistema reportero se encontró una bioactividad mayor *in vitro* de *GHR-d3* con respecto a *GHR-fl*<sup>8</sup>. Estos hallazgos farmacogenéticos sobre el eje de la GH tienen el potencial de promover una base para la individualización racional de la terapia con rhGH. Otros estudios han replicado estos hallazgos en pacientes con deficiencia severa de GH<sup>12</sup>, en sujetos con síndrome de Turner y con retardo de crecimiento intrauterino<sup>13</sup>. Sin embargo, como se han reportado hallazgos contradictorios en la respuesta a la rhGH en pacientes con talla baja y su asociación con el genotipo *GHR*<sup>14-17</sup>, así como también a una gran variabilidad en la frecuencia alélica de los polimorfismos *GHR-fl* y *GHR-d3* entre diferentes poblaciones<sup>7</sup>, se plantea la necesidad de estudiar

la respuesta de la rhGH en la población venezolana de pacientes deficientes y no deficientes de GH que reciben rhGH que porten estos polimorfismos. Para tal fin, se necesita establecer las frecuencias genotípicas y alélicas entre individuos sanos de talla normal y en pacientes con talla baja que reciben rhGH para sentar las bases para un estudio a mayor escala

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Individuos:** Este fue un estudio multicéntrico, analítico, retrospectivo, descriptivo, no intervencionista donde se estudiaron 69 pacientes con talla baja que estaban recibiendo rhGH, los cuales se identificaron previamente en la consulta de asesoramiento genético de la Unidad de Genética Médica de la Universidad del Zulia, Maracaibo; de la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Clínicas Caracas, del Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños "J.M. de Los Ríos", de la Unidad de Endocrinología del Hospital Universitario de Los Andes de la Universidad de Los Andes, Mérida y Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades Pediátricas de Maracaibo, Venezuela. Los mismos incluyeron pacientes con diagnóstico de deficiencia aislada o combinada de GH, síndrome de Turner, talla baja idiopática, o con retardo del crecimiento intrauterino.

Para efectos de este trabajo se tomaron en cuenta las siguientes definiciones:

1. Se definió talla baja como una talla por debajo del percentil 3 para su edad y sexo según los datos de FUNDACREDESA para la población infantil venezolana.
2. Se consideró como síndrome de Turner a la ausencia del segundo cromosoma sexual o alteración estructural en el mismo aunado a características propias del trastorno (estigmas turnerianos + talla baja).
3. Se consideró como retardo del crecimiento intrauterino como una talla al nacer por debajo de dos desviaciones estándares.
4. Se definió como deficiencia de GH a la presencia de niveles de GH por debajo de 10 ng/ml por dos valoraciones farmacológicas.
5. Se definió como talla baja idiopática a la presencia de talla baja sin una causa evidente de la misma. Éste fue un diagnóstico de exclusión después de haberse realizados los estudios señalados en los criterios de exclusión (ítem 5).



Los criterios de exclusión fueron:

1. Edad menor de 3 años y mayor de 14 años.
2. Presencia de pubertad antes o durante el primer año de tratamiento indicado por telarquia en las niñas y un volumen testicular > de 3 ml.
3. Los pacientes no debieron haber recibido terapia combinada (GH + otros fármacos inductores del crecimiento).
4. Las pacientes con síndrome de Turner y aquellos con baja talla por retardo del crecimiento intrauterino o talla baja idiopática debieron haber tenido un valor mayor de 10 ng/ml a través de dos pruebas farmacológicas de concentraciones de GH para descartar deficiencia de GH.
5. Presencia de anomalías en los siguientes parámetros: cariotipo (excepto para síndrome de Turner), ecocardiograma, pruebas de funcionalismo renal, etc.

Se analizaron las variables clínicas antes del inicio del tratamiento en 69 niños prepúberes de los cuales 36 pacientes tenían deficiencia de GH (21 niños y 15 niñas) y 22 eran pacientes con síndrome de Turner. El resto de los pacientes (n=11) estaban agrupados en los otros diagnósticos. Los pacientes con deficiencia de GH al comienzo del tratamiento tenían una edad cronológica de  $8.91 \pm 4.2$  años, edad ósea de  $5.2 \pm 3.1$ . Veintitrés pacientes presentaron deficiencia aislada de GH y 13 deficiencia combinada. En las pacientes con síndrome de Turner la edad cronológica era de  $9.1 \pm 5.3$  años y la edad ósea de  $6.2 \pm 5.1$  años.

El grupo testigo estaba conformado por 50 individuos venezolanos sanos con talla normal sin antecedentes familiares de talla baja seleccionados a partir de la cohorte de estudiantes del último bienio de la Escuela de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia.

**Análisis molecular:** Se tomaron 5 ml de una muestra de sangre total por venipunción por cada individuo y se recolectaron en un tubo de propileno impregnado con EDTA disódico. Se extrajo el DNA por el método combinado Fenol/Sevag e Inorgánica (desarrollada en el laboratorio de Genética Molecular de la UGM-LUZ) y se confirmaron su integridad, verificación y calidad.

Para determinar el genotipo en el exón 3 del gen *GHR*, se realizó una prueba de PCR múltiple, usando los primers G1: 5'-TGTGCTGGTCTGTTGGTCTG-3'; G2: 5'-GTCGTTCTGGGA

CAGAGA-3' y G3 5'-CCTGGATTAACACTT TGCAGACTC-3' (número de acceso al GenBank: AF155912). Las condiciones de la PCR fueron las siguientes: una etapa inicial de desnaturalización de 5 minutos a 94°C, seguida de 35 ciclos que consistió 30 segundos a 94°C, 30 segundos a 60°C, y un minuto a 72°C seguidos de un período de extensión final a 72°C por 7 minutos. Los productos de amplificación se visualizaron por electroforesis sobre geles de agarosa al 2%, teñidos con bromuro de etidio. Se calcularon las frecuencias alélicas en un grupo testigo de 50 individuos adultos sanos con talla normal para saber si estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg y se compararon con la frecuencias alélicas en los diferentes subgrupos de estudio.

**Análisis estadístico:** Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se expresaron como promedio  $\pm$  desviación estándar. Los pacientes se agruparon por diagnóstico y a su vez se subclasificaron por la presencia de los polimorfismos *GHRd3* o *GHRfl* para de esta manera comparar las características clínicas basales entre los diferentes genotipos a través test no pareados de *t* de Student para variables continuas (edad, edad ósea, puntuación de Desviación Estándar (SDS) de la talla corregida por talla de los padres, talla al comienzo del tratamiento, donde será considerado como significativo, un valor de  $p < 0,05$ .

Se calculó el Equilibrio de Hardy-Weinberg de acuerdo con el procedimiento estándar utilizando el análisis de  $\chi^2$ . Se analizaron las diferencias de las frecuencias de genotipo *GHRd3/fl* entre los grupos por la prueba  $\chi^2$ .

## RESULTADOS

Se encontró cierta inexactitud en el momento de la asignación del genotipo con la técnica de PCR múltiple competitiva descrita por Pantel et al (1995) con los genotipos homocigotos y heterocigotos *d3*, siendo re-asignado después de una segunda PCR a *fl* (Figuras 1 y 2). Por lo tanto, cuando se detectó un genotipo *d3/d3* correspondiente a una banda de 532 pb y/o cuando se detectó una banda que potencialmente correspondía a 935 pb levemente amplificada, se hizo una nueva amplificación de PCR usando solamente los primeros G1 y G3 (PCR monoplex).

En la Tabla I se muestran las frecuencias

genotípicas y alélicas del grupo de estudio incluyendo todos los diagnósticos (deficiencia de GH, síndrome de Turner, talla baja idiopática, etc.). Entre los pacientes con deficiencia de GH, la distribución de los diferentes genotipos *GHR* fue de 17 (54,84%) para *fl/fl*; 11 (35,48%) para *fl/d3* y 3 (9,68%) para *d3/d3*. Las frecuencias alélicas de *fl* y *d3* fueron de 0,73 y 0,27, respectivamente. Estos porcentajes cumplen con la Ley de Hardy-Weinberg [ $LH-W: a^2 + 2ab + b^2 = 0,73^2 + 2(0,73 \times 0,27) + 0,27^2 = 1$ ]. La distribución de las frecuencias genotípicas en el grupo testigo fue de 28 (56%) para *fl/fl*; 15 (30%) para *fl/d3* y 7 (14%) para *d3/d3*. Las frecuencias alélicas de *fl* y *d3* fueron de 0,71 y 0,29, respectivamente. Se observó una proporción similar para los genotipos *GHRfl/GHRfl*, *GHRd3/GHRd3* y *GHRfl/GHRd3* entre el grupo de estudio y el grupo testigo.

Los niños con los genotipos *fl/d3* y *d3/d3* tenían características clínicas basales similares y debido a que estudios previos no han mostrado diferencias entre los pacientes heterocigotos y homocigotos para el alelo *d3*, se combinaron estos pacientes para un análisis posterior. Así mismo, no se observaron diferencias significativas entre las características basales (talla, sexo, deficiencia aislada o combinada, edad cronológica, edad ósea, etc.) entre aquellos pacientes que tenían genotipo *fl/fl* y aquellos con al menos un alelo *d3* (*fl/d3+d3/d3*).

## DISCUSIÓN

El desarrollo de tecnologías de alto impacto para la evaluación de la expresión proteica (proteómica) o de genes (genómica) involucradas en el crecimiento abre las puertas para un mejor diagnóstico y manejo de los pacientes con trastornos del crecimiento. Nagalla y Rosenfeld han evaluado los patrones de expresión proteica en pacientes con deficiencia de GH (GHD) y con insensibilidad a la GH (GHI) resultantes de mutaciones en el gen *GHR* usando varias técnicas proteómicas, y han identificado patrones proteicos discriminatorios<sup>25</sup>. En estudios preliminares, pacientes con GHI o GHD pueden ser distinguidos de sujetos sanos con una certeza del 99% a través de la proteómica y los patrones proteicos de GHI y GHD pueden ser discriminados uno de otros con una certeza del 96%. Estas observaciones requieren una confirmación a gran escala, pero apoyan

fuertemente el valor diagnóstico de estas nuevas tecnologías<sup>25</sup>.

Por otra parte, la farmacogenética es el estudio de como los genes de una persona pueden influir en la respuesta a un medicamento. En la segunda mitad de siglo XX, vino a estar claro que la variación genética puede explicar porqué las personas responden de formas diferentes al mismo medicamento. Desde entonces, los progresos en la investigación de la farmacogenética han sugerido que hay un potencial real de trasladar estos hallazgos del laboratorio al cuidado y manejo del paciente<sup>26</sup>. Existen varios ejemplos de cómo los polimorfismos genéticos pueden influir en el resultado de la terapia<sup>27-28</sup>. En el presente, la constitución de un individuo está siendo explorada en un intento de predecir una mejor respuesta a la terapia con rhGH. A un nivel monogénico más simple, se sabe que mutaciones en el gen del receptor de la hormona liberadora de GH que produce una GHD severa responderá muy bien a la rhGH, mientras que un niño con mutaciones en el gen *GHR* (síndrome de insensibilidad congénita a la GH, síndrome de Laron) no lo hará. Sin embargo, estos genes pueden tener cambios en sus secuencias de DNA que no anulan completamente la generación o función de la proteína. Estos cambios son llamados polimorfismos. Un polimorfismo puede ser definido como una variante en la secuencia de DNA que ocurre al menos en el 1% de la población. Estos cambios en la secuencia del DNA de un gen no son suficientes para causar una enfermedad pero afectan la función de la proteína de tal manera que da origen a una variación natural. Un polimorfismo individual puede tener un impacto sobre una característica individual, pero más probablemente es el efecto sumatorio o aditivo de polimorfismos en varios genes que genera esta variación. Se han descrito polimorfismos en los exones 3, 6 y 10 del gen *GHR*<sup>3</sup>. Mientras que los polimorfismos en los exones 6 y 10 son clásicos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), el primero es un inusual polimorfismo genético consistente en la delección o retención de todo un exón. Este polimorfismo tiene una amplia distribución entre la especie humana.

Con la finalidad de comparar los pacientes estudiados con una población normal, se han analizado el genotipo *GHR* en las distintas poblaciones (Tabla I). La proporción de los alelos

**Tabla 1. Distribución de las Frecuencias Alélicas y Genotípicas del Polimorfismo *GHRd3* en Diferentes Poblaciones Estudiadas**

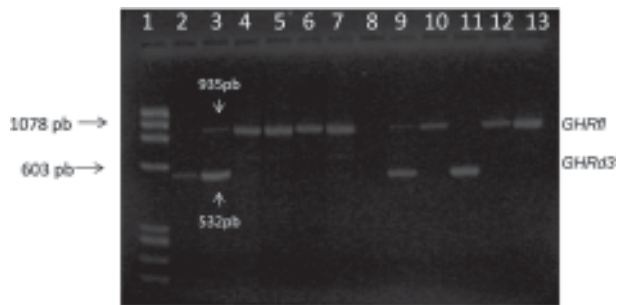
Número de Individuos	d3/d3 (n)	fl/d3 (n)	fl/fl (n)	Frecuencia Alélica <i>d3</i>	Frecuencia Genotípica <i>fl</i>	Referencia
150	9 (13)	33 (49)	58 (88)	0.25	0.75	6
289	15 (44)	58 (167)	27 (78)	0.44	0.56	7
62	15 (9)	40 (25)	45 (28)	0.35	0.65	13
46	11 (5)	50 (23)	39 (18)	0.36	0.64	18
82	41 (34)	11 (9)	48 (39)	0.47	0.53	19
158	17 (27)	42 (67)	41 (64)	0.38	0.61	20
193	8 (15)	41 (80)	51 (98)	0.28	0.72	21
368	11 (40)	36 (133)	53 (195)	0.29	0.71	22
211	8.5 (18)	43.6 (92)	47.9 (101)	0.3	0.7	23
175	17 (30)	30 (52)	53 (93)	0.32	0.68	24
50	14 (7)	30 (15)	56 (28)	0,29	0,71	Presente Estudio

*GHR-fl* y *GHR-d3* entre el grupo testigo fueron similares a las de las poblaciones caucásicas y latinoamericanas previamente reportadas en la literatura (Tabla I)<sup>18-24</sup>. En la mayoría de los trabajos las frecuencias alélicas y genotípicas del grupo de estudio y el grupo testigo son similares, y la mayoría han alcanzado el equilibrio de Hardy-Weinberg. En el estudio de Seidel y cols (2003), las frecuencias genotípicas se desvían de lo esperado para el equilibrio de Hardy-Weinberg. Esto parcialmente puede ser el resultado de las relaciones familiares en el seno del grupo de estudio<sup>18</sup>. Aunque, las frecuencias genotípicas han variado entre distintas poblaciones, éstas no alcanzan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos testigo y de estudio en cada uno de los trabajos publicados. La proporción de los alelos *GHR-fl* y *GHR-d3* entre el grupo testigo en el presente trabajo fue similar a las de las poblaciones caucásicas y latinoamericanas previamente reportadas en la literatura<sup>18-24</sup>. Además, la distribución de los diferentes genotipos *GHR* fue igual entre el grupo testigo y el grupo de estudio, cumpliendo ambos con la ley de Hardy-Weinberg. Esto podría traducirse que el polimorfismo *GHRd3* no está relacionado con la etiología de la talla baja en nuestros pacientes. Sin embargo, la influencia que este polimorfismo puede tener sobre la talla no está aún dilucidada. Audi y cols (2006) analizaron esta interrogante con mucha suspicacia<sup>7</sup>. Estos investigadores encontraron frecuencias genotípicas similares en ambos sexos, en la población total (n = 289), en el grupo más alto (talla  $\leq +2SD$  y  $> +1SD$ , n=59) y

el grupo de talla intermedia (talla  $\leq +1SD$  y  $\geq -1SD$ , n=170) pero en el grupo de talla más pequeña (talla  $d'' -1SDS$  y  $e'' -2SD$ , n=60), la frecuencia del genotipo *d3/d3* fue menor aunque no alcanzó significancia estadística. A pesar de que las frecuencias alélicas fueron similares en los tres grupos en el trabajo de Audí y cols. (2006), entre las frecuencias genotípicas sólo se alcanzó el equilibrio de Hardy-Weinberg en el grupo intermedio de talla, pero no en los más altos o los más pequeños<sup>7</sup>. Cabe señalar que las frecuencias alélicas y genotípicas reportadas por diferentes trabajos publicados no asocian éstas con los datos sobre la talla en los individuos analizados en el grupo testigo. Se ha reportado una inexactitud de la técnica original descrita por Pantel y cols.<sup>6</sup> para amplificar el alelo *fl*<sup>7, 29-30</sup>. Horan y cols. (2006) compararon la técnica de Pantel y cols.<sup>6</sup> con la técnica de PCR en tiempo real (RT-Q-PCR) y describieron un descenso del 30% en los genotipos *d3/d3* a través de la técnica RT-Q-PCR<sup>29</sup>. Tales hallazgos también fueron descritos más recientemente por Audí y cols. (2006) a través de la técnica de PCR convencional tanto en el grupo testigo como en los pacientes con talla baja y retardo del crecimiento intrauterino<sup>7</sup>. En el presente trabajo, hemos encontrado la misma inexactitud a través de la técnica PCR multiplex en el grupo testigo, y por tal motivo, hemos realizados PCR monoplex tanto en el grupo testigo como en el grupo de estudio (Figuras 1 y 2). Las frecuencias genotípicas y alélicas descritas en el presente trabajo son el producto de la caracterización de los alelos a través de esta última técnica por lo

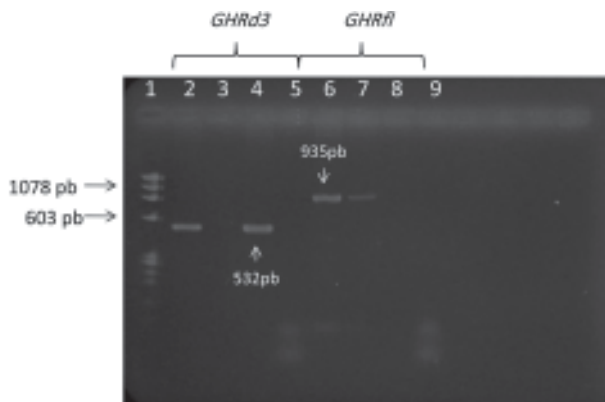
que recomendamos no practicar la técnica de PCR multiplex.

Aunque se han identificado mutaciones en los genes involucrados en el eje GH-IGF en pacientes con trastornos del desarrollo, en los actuales momentos la atención se está



**Fig. 1. Gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio donde se aprecia reacción multiplex con las bandas *GHRfl* y *GHRd3*.**

(1) Marcador de peso molecular ÖX174 DNA/HaeIII. (2) Control *GHRd3/GHRd3*. (3) Control *GHRfl/GHRd3*. (4) Control *GHRfl/GHRfl*. (5) Paciente *GHRfl/GHRfl*. (6) paciente *GHRfl/GHRfl*. (7) Paciente *GHRfl/GHRfl*. (8) testigo negativo. (9) Paciente *GHRfl/GHRd3*. (10) Paciente *GHRfl/GHRfl*. (11) Paciente *GHRd3/GHRd3*. (12) Paciente *GHRfl/GHRfl*. (13) Paciente *GHRfl/GHRfl*.



**Fig. 2. Gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio donde se aprecia reacciones monoplex con las bandas *GHRfl* y *GHRd3*.**

(1) Marcador de peso molecular Ö X174 DNA/HaeIII. (2 y 6): Paciente GHR-01. (3 y 7): paciente GRH-02. (4) Testigo negativo para *GHRd3*. (4 y 8): Paciente GHR-03. (9) Testigo Negativo para *GHRfl*. Paciente GHR-01 es *GHRfl/GHRd3*; Paciente GRH-02 es *GHRfl/GHRfl*. Paciente GRH-03 es *GHRd3/GHRd3*.

centrando en los polimorfismos de estos genes que podrían resultar en una expresión o función alterada. También polimorfismos en genes no relacionados con este eje [Short Stature Homeobox (*SHOX*)-containing gene<sup>31</sup>, fibroblast growth factor receptor (*FGFR-3*)<sup>32</sup>, the C-type natriuretic peptide receptor (*NPR2*)<sup>33</sup>], serán foco de atención y estudios. Por tal motivo, pediatras, nutricionista, endocrinó-

logos, genetistas y biólogos moleculares deberán unir esfuerzos para estar a la par con estos adelantos. La creación de un grupo de estudio transdisciplinario en Venezuela, comienza a dar sus frutos con la recolección y desarrollo de un banco de DNA para estar preparados a los nuevos retos de la medicina genómica.

En resumen, tanto la frecuencia genotípica como la frecuencia alélica en población venezolana normal como en el grupo de estudio se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg sin presentar diferencias significativas entre ambos grupos. Estos resultados son similares a los obtenidos en otras poblaciones. Así mismo, las características basales de los pacientes evaluados con talla baja no se asocian con ninguno de los genotipos estudiados en el gen *GHR*. Futuros trabajos son necesarios para relacionar este polimorfismo con la respuesta a corto y a largo plazo a la terapia con rhGH en pacientes venezolanos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Laron Z. Laron Syndrome (Primary Growth Hormone Resistance or Insensitivity): The Personal Experience 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1031-1044.
- Pantel J, Grulich-Henn J, Bettendorf M, Strasburger CJ, Heinrich U, Amselem S. Heterozygous Nonsense Mutation in Exon 3 of the Growth Hormone Receptor (*GHR*) in Severe GH Insensitivity (Laron Syndrome) and the Issue of the Origin and Function of the *GHRd3* Isoform. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1705-1710.
- Goddard AD, Covello R, Luoh SM, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N, Rundle AC, Wells JA & Carlsson LM. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. The Growth Hormone Insensitivity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1093-1098.
- Rodríguez S, Gaunt TR, Day INM. Molecular genetics of human growth hormone, insulin-like growth factors and their pathways in common disease. *Hum Genet* 2007; 122:1-21.
- Yang N, Langenheim JF, Wang X, Jiang J, Chen WY, Frank SJ. Activation of Growth Hormone Receptors by Growth Hormone and Growth Hormone Antagonist Dimers: Insights into Receptor Triggering. *Mol Endocrinol* 2008; 22:978-88.
- Pantel J, Machinis K, Sobrier ML, Duquesnoy P, Goossens M, Amselem S. Species-specific alternative splice mimicry at the growth hormone receptor locus revealed by the lineage



- of retroelements during primate evolution. *J Biol Chem* 2000; 275:18664-18669
7. Audí L, Esteban C, Carrascosa A, Espadero R, Pérez-Arroyo A, Arjona R, Clemente M, Wollmann H, Fryklund L, Parodi LA; Spanish SGA Study Group. Exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism genotype frequencies in Spanish short small-for-gestational-age (SGA) children and adolescents (n = 247) and in an adult control population (n = 289) show increased fl/fl in short SGA. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:5038-5043.
  8. Dos Santos C, Essioux L, Teinturier C, Tauber M, Goffin V, Bougnères P. A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. *Nat Genet* 2004; 36:720-724.
  9. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, Price DA; KIGS International Board. Kabi International Growth Study Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4212-4218.
  10. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B & Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:352-357.
  11. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, Price DA; KIGS International Board Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:125-131
  12. Jorge AA, Marchisotti FG, Montenegro LR, Carvalho LR, Mendonca BB, Arnhold IJ Growth Hormone (GH) Pharmacogenetics: Influence of GH Receptor Exon 3 Retention or Deletion on First-Year Growth Response and Final Height in Patients with Severe GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1076-1080.
  13. Binder G, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. The d3-growth hormone receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short SGA children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:659-664.
  14. Blum WF, Machinis K, Shavrikova EP, Keller A, Stobbe H, Pfaeffle RW, Amselem S. The growth response to growth hormone (GH) treatment in children with isolated GH deficiency is independent of the presence of the exon 3-minus isoform of the GH receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4171-4174.
  15. Pilotta A, Mella P, Filisetti M, Felappi B, Prandi E, Parrinello G, Notarangelo LD, Buzi F. Common Polymorphisms of the Growth Hormone (GH) Receptor Do Not Correlate with the Growth Response to Exogenous Recombinant Human GH in GH-Deficient Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1178-1180.
  16. Schreiner F, Stutte S, Bartmann P, Gohlke B, Woelfle J. Association of the growth hormone receptor d3-variant and catch-up growth of preterm infants with birth weight of less than 1500 grams. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4489-4493.
  17. Carrascosa A, Esteban C, Espadero R, Fernandez-Cancio M, Andaluz P, Clemente MA, Audi L, Wollman H, Fryklund L, Parodi L & the Spanish Study Group. The d3- growth hormone receptor polymorphism does not influence the effect of GH treatment (66 mg/k per day) or the spontaneous growth in short non-GH-deficient small-for-gestational-age children: results from a two-year controlled prospective study in 179 Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3281-3286.
  18. Seidel B, Glasow A, Schutt M, Kiess W, Wu Z, Strasburger CJ, Kratzsch J. Association between the GH receptor/exon 3 genotype and the level of exon 3-positive GH-binding protein in human serum. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148:317-24.
  19. Hujeirat Y, Hess O, Shalev S, Tenenbaum-Rakover Y. Growth hormone receptor sequence changes do not play a role in determining height in children with idiopathic short stature. *Horm Res* 2006; 65:210-216.
  20. Strawbridge RJ, Kärvestedt L, Li C, Efendic S, Östenson CG, Gu HF, Brismar K. GHR exon 3 polymorphism: Association with type 2 diabetes mellitus and metabolic disorder *Growth Horm IGF Res* 2007; 17:392-398.
  21. Tauber M, Ester W, Auriol F, Molinas C, Fauvel J, Caliebe J, Nugent T, Fryklund L, Ranke MB, Savage MO, Clark AJ, Johnston LB, Hokken-Koelega AC; NESTEGG group. GH responsiveness in a large multinational cohort of SGA children with short stature (NESTEGG) is related to the exon 3 GHR polymorphism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 67:457-461.
  22. Kenth G, Shao Z, Cole DE, Goodyer CG. Relationship of the human growth hormone receptor exon 3 genotype with final adult height and bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:725-728.
  23. Ráz B, Janner M, Petkovic V, Lochmatter D, Eblé A, Dattani MT, Hindmarsh PC, Flück CE, Mullis PE. Influence of growth hormone receptor d3- and full-length isoforms on growth hormone response and final height in patients with severe

- growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:974-980.
24. Mercado M, González B, Sandoval C, Esquenazi Y, Mier F, Vargas G, de los Monteros AL, Sosa E. Clinical and biochemical impact of the d3 growth hormone receptor genotype in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:3411-3415.
  25. Rosenfeld RG. Pharmacogenomics and pharmacoproteomics in the evaluation and management of short stature. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:S27-S31.
  26. Clayton PE, Whatmore AJ. The Genomic Approach to Growth Prediction. *Horm Res* 2007; 67(suppl 1):10-15.
  27. Buzi F, Mella P, Pilotta A, Prandi E, Lanfranchi F, Carapella T. Growth hormone receptor polymorphisms. *Endocr Dev*. 2007; 11:28-35.
  28. Thomas FJ, McLeod HL, Watters JW. Pharmacogenomics: the influence of genomic variation on drug response. *Curr Top Med Chem*. 2004; 4:1399-409.
  29. Horan M, Newsway V, Yasmin, Lewis MD, Easter TE, Rees DA, Mahto A, Millar DS, Procter AM, Scanlon MF, Wilkinson IB, Hall IP, Wheatley A, Blakey J, Bath PM, Cockcroft JR, Krawczak M, Cooper DN. Genetic variation at the growth hormone (GH1) and growth hormone receptor (GHR) loci as a risk factor for hypertension and stroke. *Hum Genet*. 2006; 119:527-540.
  30. Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, Esteban C, Andaluz P, Vilaró E, Clemente M, Yeste D, Albisu MA, Gussinyé M. The exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism did not influence growth response to growth hormone therapy over two years in prepubertal short children born at term with adequate weight and length for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:764-70.
  31. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, Ross JL & Niesler B. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007; 44:306-313.
  32. Vajo Z, Francomano CA & Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Endocr Rev* 2000; 21:23-39.
  33. Olney RC, Bukulmez H, Bartels CF, Prickett TC, Espiner EA, Potter LR & Warman ML. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) are associated with short stature. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91:1218-1219.

#### AGRADECIMIENTO

Este trabajo contó con el apoyo financiero del proyecto CONDES-LUZ No. 1038-06.

# PANHIPOPITUITARISMO SECUNDARIO A MACRO-ADENOMA HIPOFISARIO NO FUNCIONANTE EN LA ADOLESCENCIA. Caso Clínico

Yajaira Briceño, Jorge Chirinos, Mariela Paoli, Yajaira Zerpa

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentar el caso poco frecuente de una adolescente con un macroadenoma hipofisario no funcionante que le produjo un hipopituitarismo. Se hace una revisión de la literatura.

**Caso Clínico:** Adolescente femenina de 16 años 2 meses de edad quien presenta poco progreso en talla y ausencia de caracteres sexuales secundarios; refiere concomitantemente cefaleas ocasionales. Al examen físico presenta talla y peso por debajo del pc 3, velocidad de crecimiento 2,8 cm/año, cubitus valgus, paladar ojival, cuarto metacarpiano corto, no tiromegalia. Genitales, mamas, vello axilar y púbico Tanner I. Se hace diagnóstico de talla baja patológica y retraso puberal y se indican exámenes de paraclínicos. Los resultados de laboratorio muestran un déficit de hormona de crecimiento (GH) y un hipocortisolismo, con función tiroidea conservada. Edad ósea de 11 años para una edad cronológica de 15 años. Cariotipo 46,XX. Rx lateral de cráneo muestra silla turca amplia y excavada. Us pélvico: útero en anteversión, central, con longitud de 20 mm; no se visualizan línea endometrial ni ovarios. La RMN muestra el piso de la región selar deformado, excavado, con imagen compatible con LOE de contornos más o menos definidos con señal intermedia baja y dishomogénea en T1, con realce hipertenso dishomogéneo tras la administración del medio de contraste, de aproximadamente 2,9 x 1,36 cm. de diámetro, con compromiso de los elementos supraselares, ejerciendo efecto compresivo sobre el infundíbulo el cual deforma el quiasma óptico. Se hace diagnóstico de Panhipopituitarismo secundario a Macroadenoma Hipofisario no Secretante, con Déficit de GH, Hipogonadismo Hipogonadotropo e Insuficiencia Suprarrenal Secundaria (Déficit de ACTH). Se indica tratamiento con hidrocortisona por vía oral. Se refiere para resolución quirúrgica por vía transesfenoidal ya que en nuestro centro no se realiza. Se desconoce el reporte histológico del tumor y la evolución de la paciente.

**Conclusiones:** Los adenomas hipofisarios representan menos del 2-3% de todos los tumores intracraneales y sus manifestaciones clínicas dependen de la suma de un efecto masa, que causa alteraciones neurológicas, y la afectación de la secreción hormonal, ya sea por exceso o por defecto. Es importante realizar un diagnóstico temprano, así como un tratamiento efectivo y seguimiento a largo plazo.

**Palabras clave:** Tumores Hipofisarios, Macroadenoma Hipofisario, Panhipopituitarismo.

## ABSTRACT

**Objective:** To present the uncommon case of a teenager with a non-functioning pituitary macroadenoma that resulted in a hypopituitarism. A literature review is done.

**Case Report:** Female adolescent of 16 years 2 months of age who presents little progress in stature and absence of secondary sexual characters; concomitantly refers occasional headaches. Physical examination: height and weight below the 3 pc, growth velocity 2.8 cm/year, cubitus valgus, ojival palate, short fourth metacarpal, no thyroid enlargement. Genitals, breasts, axillary and pubic hair, Tanner I. The diagnosis of pathological short stature and delayed puberty is done and paraclinical examinations are indicated. Laboratory results show a deficit of growth hormone (GH) and a hypocortisolism with preserved thyroid function. Bone age of 11 years for a chronological age of 15 years. Karyotype 46, XX. Rx of the skull shows a wide and excavated sella turcica. Pelvic Us: central uterus, in anteversion, 20 mm in length and the endometrium and ovaries were no visible. NMR shows the floor of the sellar region warped, carved, with a image compatible with tumour of defined contours, with low-intermediate and dishomogeneous signal on T1, with hypertensive and heterogeneous enhancement after administration of contrast medium, approximately 2.9 x 1.36 cm. in diameter, with involvement of the suprasellar elements exerting compressive effect on the infundibulum, which deforms the optic chiasm. The diagnosis of panhypopituitarism secondary to pituitary non functioning macroadenoma is done, with GH deficiency, hypogonadotropic hypogonadism and secondary adrenal insufficiency (ACTH deficiency). Treatment with oral hydrocortisone is indicated. The patient is referred for resolution by transphenoidal surgery. The histological report of the tumor and the evolution of the patient are unknown.

**Conclusions:** Pituitary adenomas account for less than 2-3% of all intracranial tumours, and their clinical manifestations depend on the sum of a mass effect, which causes neurological disorders, and the disruption of hormonal secretion, either up or down. It is important to make an early diagnosis, an effective treatment and long-term monitoring.

**Key words:** Pituitary tumours, pituitary macroadenoma, panhypopituitarism.

**Artículo recibido en:** Noviembre 2008. **Aceptado para publicación en:** Diciembre 2008.

**Dirigir correspondencia a:** Yajaira Briceño. jmendoza@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La mayoría de los tumores hipofisarios son benignos, de crecimiento lento y se originan de uno de los cinco tipos celulares de la hipófisis anterior. Son raros en niños y adolescentes, representan menos del 2-3% de todos los tumores intracraneales<sup>1-4</sup>. No se reporta en la literatura la prevalencia de macroadenomas hipofisarios en la adolescencia.

El hipopituitarismo puede presentarse con una deficiencia hormonal aislada o con deficiencia de múltiples hormonas (panhipopituitarismo). La etiología es variada, abarca desde deficiencias primarias a las secundarias tales como los tumores hipofisarios o supraselares, lesiones infiltrativas o destructivas que siguen a la lesión cerebral o a la radioterapia. Las manifestaciones clínicas se deben al efecto local de ocupación de espacio y a los síndromes de hiposecreción o hipersecreción hormonal producidos directamente por el adenoma o surgidos como consecuencia del tratamiento. Estos pacientes necesitan tratamiento y seguimiento durante el resto de su vida. Los tumores hipofisarios se clasifican de acuerdo al tamaño, así menores de 10 mm (1 cm.) corresponde a los microadenomas y mayores de 1 cm. a los macroadenomas, esto tiene valor pronóstico, puesto que los tumores más grandes suelen tener más dificultades a la hora del tratamiento y un mayor índice de recidivas postterapias. La clasificación más usada por la O.M.S. tiene en cuenta cinco características de los adenomas: actividad endocrina, imagen radiológica e intraoperatoria, histología, inmunohistoquímica y ultraestructura<sup>2,3</sup>.

Los tumores hipofisarios pueden presentarse clínicamente como un cuadro de hiperfunción, condicionado por un exceso de secreción de una hormona determinada, o por un cuadro de hipofunción, generalmente debido a la destrucción glandular por la compresión que provoca el crecimiento tumoral. La hipofunción hormonal también puede ser motivada por el efecto fisiológico inhibitor que algunas hormonas tienen sobre la secreción de otras<sup>2-4</sup>.

## CASO CLÍNICO

Se trata de adolescente femenina de 16 años 2 meses de edad quien inicia enfermedad actual a los 8 años de edad caracterizada por poco progreso en talla y ausencia de caracteres sexuales secundarios: refiere concomitan-

temente cefaleas ocasionales. Antecedentes de importancia: Madre sana, Menarquia 13 años, Talla 156 cms. Padre sano, Talla 160 cms. Potencial Genético: 156,5 ± 9 cms. Al examen físico de ingreso se reporta Talla 129,9 cm. (por debajo del pc 3), edad talla de 8,9 años, peso de 29,4 kg. (por debajo del pc 3) con peso ideal para la talla de 28 kg. Velocidad de crecimiento entre mayo de 2006 y mayo de 2007 de 2,8 cm/año (por debajo del pc 3). Brazada 127 cms, segmento superior 62 cms, segmento inferior 65 cms, relación segmento sup/inf: 0,9. Se observa cubitus valgus, paladar ojival, cuarto metacarpiano corto. No tiromegalia. Genitales: Mamas y vello axilar y púbico Tanner I. Se hace diagnóstico de talla baja patológica y retraso puberal y se indican exámenes paraclínicos.

Los resultados de laboratorio muestran un déficit de hormona de crecimiento (GH) y un hipocortisolismo, con función tiroidea conservada (Tabla I). La edad ósea según el atlas de maduración ósea del venezolano fue de 11 años, para una edad cronológica de 15 años (Figura 1). El cariotipo en sangre periférica 30 metafases reporta 46 XX. Rayos X lateral de cráneo demuestra una silla turca amplia y excavada (Figura 2). El ultrasonido pélvico de fecha 18-05-05, muestra útero en AV, central, con longitud de 20 mm; no se visualizan línea endometrial ni ovarios. La Resonancia Magnética Cerebral (19-10-06) demuestra el piso de la región selar deformado, excavado, con imagen compatible con LOE de contornos más o menos definidos con señal intermedia baja y dishomogénea en T1, con realce hipertenso dishomogéneo tras la administración del medio de contraste, de aproximadamente 2,9 x 1,36 cm. de diámetro, con compromiso de los elementos supraselares, ejerciendo efecto compresivo sobre el infundíbulo el cual deforma el quiasma óptico (Figura 3). Se hace diagnóstico de Panhipopituitarismo secundario a Macroadenoma Hipofisario no Secretante, con Déficit de GH, Hipogonadismo Hipogonadotropo e Insuficiencia Suprarrenal Secundaria (Déficit de ACTH). Se indicó tratamiento con Hidrocortisona por vía oral. En Mayo del 2007 se decide referencia de la paciente al Hospital Universitario de Caracas para resolución quirúrgica por vía transesfenoidal ya que en nuestro centro no se cuenta con los equipos necesarios para la realización de dicha cirugía. La paciente no ha asistido más a consulta posterior a la cirugía por lo que se desconoce el



reporte histológico del tumor y la evolución de la paciente.

## DISCUSIÓN

Los adenomas hipofisarios son generalmente neoplasias benignas originadas en uno de los cinco tipos celulares de la hipófisis anterior y son de crecimiento lento. El fenotipo clínico y bioquímico de estos tumores depende del tipo celular del que proceden, pueden originarse a partir de un solo tipo celular o estar formados por células con funciones distintas dentro del mismo tumor. Los tumores con actividad hormonal se caracterizan por tener secreción autónoma, con escasa respuesta a las vías fisiológicas normales de inhibición<sup>1</sup>.

El hipopituitarismo puede presentarse como una deficiencia hormonal aislada o como de múltiples hormonas (panhipopituitarismo), este último fue el cuadro clínico que se presentó el caso en estudio. La etiología es variada y abarca desde deficiencias primarias y secundarias; en los hipopituitarismos primarios se mencionan la ausencia o destrucción de las células hipofisarias por tumores hipofisarios (lo más frecuente) y otras causas (aneurismas, necrosis isquémica de la hipófisis, traumatismos craneales, infecciones, granulomas, autoinmune, hemocromatosis, metástasis, iatrogénicos por cirugía o radioterapia); en los secundarios se describen alteraciones del tallo hipofisario (traumatismos y cirugía, tumores extrahipofisarios o extraselares y aneurismas) o alteraciones hipotalámicas (tumores, granulomas, traumatismos, malnutrición, anorexia nerviosa) o causas iatrogénicas (tratamientos prolongados con glucocorticoides, anticonceptivos, citotáticos o irradiación)<sup>2</sup>.

Los adenomas hipofisarios constituyen una patología poco frecuente, con una incidencia anual de 0,1/100.000 niños. En la edad pediátrica, representan menos del 2-3% de todos los tumores intracraneales, menos del 3% de los tumores supratentoriales y el 2 a 6% de los adenomas hipofisarios intervenidos<sup>3</sup>. Más de dos tercios de los tumores se presentan en la pubertad, quizás por ser éste un período caracterizado por la aceleración del crecimiento en todos los tejidos del organismo, lo que hace más susceptibles a las células hipofisarias de sufrir los cambios que inician la génesis tumoral<sup>4</sup>.

Actualmente se acepta como mecanismo etiopatogénico de la génesis tumoral la

presencia de dos estadios diferentes, inicio y promoción. En un primer momento, las células hipofisarias normales sufrirían mutaciones, espontáneas y adquiridas, que llevarían a la expresión de anomalías celulares, y en un segundo momento las hormonas hipotalámicas y los factores de crecimiento actuarían como factores permisivos, potenciando el desarrollo de un clon celular, y con ello, la producción de uno o más tipos hormonales<sup>5</sup>.

El hipopituitarismo puede presentarse en adenomas hipofisarios secretores y no secretores. Los macroadenomas invaden estructuras vecinas; si la silla turca está intacta son de clase II, cuando producen ensanchamiento de la silla turca son de clase III y los que presentan invasión y destrucción son clase IV. Los macroadenomas tienen tendencia a producir síntomas por su tamaño. Ambos micro y macroadenomas pueden ser activos hormonalmente. Los tumores hipofisarios también son clasificados como funcionales (60%), es decir que producen en exceso una o más hormonas, o no funcionales (40%), que no producen hormonas y constituyen solo masas de células. Los funcionantes se clasifican y nombran según la hormona que producen, prolactinomas (prolactina) que son el subtipo más frecuente, seguidos por los somatotropos o productores de GH y corticotropos o productores de ACTH (Enfermedad de Cushing)<sup>6,7</sup>. El caso que se presenta se trata de una macroadenoma no funcionante.

Las manifestaciones clínicas dependen de la suma de un efecto masa, que causa alteraciones neurológicas, predominando en los tumores hipotalámicos y en los macroadenomas, y la afectación de la secreción hormonal, ya sea por exceso o por defecto. Los tumores hipofisarios pueden presentarse clínicamente como un cuadro de hiperfunción, condicionado por un exceso de secreción de una hormona determinada, o por un cuadro de hipofunción, generalmente debido a la destrucción glandular por la compresión que provoca el crecimiento tumoral (hipopituitarismo)<sup>8</sup>. Los síntomas de hipofunción más frecuentes son el retraso del crecimiento, por el déficit de GH y la afectación del desarrollo puberal por el hipogonadismo. En el caso que se presenta, es evidente una detención del crecimiento y talla baja, además de retraso puberal completo, sin caracteres sexuales secundarios a los 16 años de edad. Las determinaciones hormonales

**Tabla 1. Exámenes de laboratorio**

Fecha	LH (mUI/ml)	FSH (mUI/ml)	Estradiol (pg/ml)	Prolactina (ng/ml)	Cortisol (ug/dl)	TSH (mUI/ml)	T4I (ng/dl)
27-11-06	2,01	1,93	< 5	0,868	3,65	1,29	1,05
28-02-07					5,17		
25-05-07				12,27		1,46	1,02

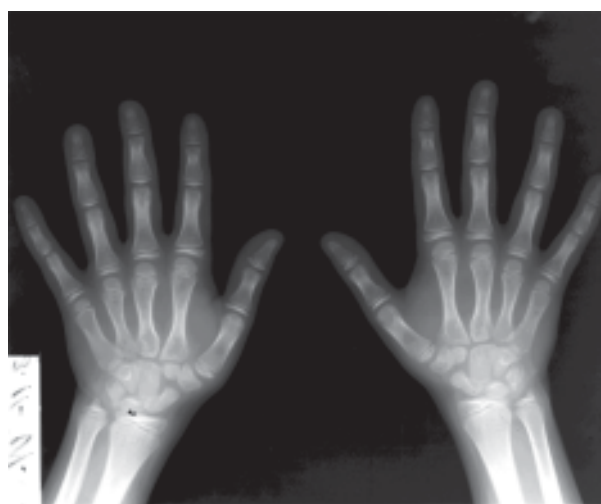
  

Fecha	GH (ng/dl) Basal	GH (ng/dl) T 60'	GH (ng/dl) T 90'
29-04-06 (Postclonidina)	0,09	0,08	0,10
06-06-06 (Post-Propranolol)	0,14	0,14	0,18

Fecha	Colesterol Total (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	Calcio (mg/dl)
15-01-07	222	211	46,7	133	0,54	9,2

demonstraron deficiencias múltiples, de GH, de gonadotropinas y de cortisol, con preservación de la función tiroidea. Además, aunque esta paciente solo refería cefalea, en los macroadenomas es posible que el compromiso de las estructuras vecinas provoque síntomas característicos como la diabetes insípida. La vecindad del quiasma óptico determina su posible compresión por la extensión suprasellar del tumor. La presión selectiva sobre un nervio óptico podría provocar pérdida de visión del ojo afectado y la compresión sobre el quiasma podría causar cuadrantanopsia bitemporal, que si sigue progresando, puede transformarse en hemianopsia bitemporal, por esta razón la campimetría, ya sea por confrontación o asistida, es una prueba necesaria, teniendo como inconveniente la necesidad de colaboración por parte del paciente. La expansión lateral del adenoma puede causar afectación de los pares craneales III, IV y VI, cursando con ptosis palpebral, midriasis, oftalmoplejía y diplopía. También se ha descrito la presencia de hidrocefalia si se bloquea el agujero de Monroe y de licuorra si se perfora el suelo de la silla turca; un cuadro más raro en niños es la apoplejía hipofisaria, causado por una expansión aguda del adenoma por un infarto hemorrágico intratumoral<sup>9,10</sup>. El diagnóstico del adenoma se hace a través de pruebas bioquímicas, de modo que mediante la determinación de los niveles basales de las hormonas se puede establecer una situación de hipofunción o de hiperfunción. El desarrollo de la radiología intervencionista permite tomar muestras hormonales de la sangre venosa que abandona cada hemihipófisis, mediante la colocación de catéteres en el seno petroso infe-



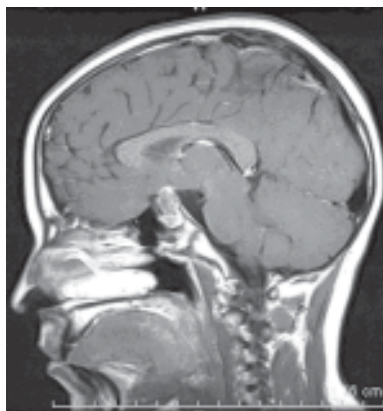
**Fig. 1:** Rx de mano izquierda (03/11/04), edad cronológica de 15 años 9 meses y edad ósea de 11 años.

rior, con el fin de localizar con más exactitud un microadenoma. El diagnóstico también se realiza mediante pruebas de imagen; la radiografía lateral de cráneo todavía tiene alguna vigencia en tumores grandes, aunque actualmente la TAC y de preferencia la RMN son las técnicas más sensibles, ya que permiten obtener imágenes claras y directas de la hipófisis, del hipotálamo y de las regiones vecinas. Su eficacia llega a la detección de lesiones de 3-4 mm, con cifras de sensibilidad superiores al 90%, sobre todo al realizar las imágenes con gadolinio. Se están desarrollando nuevas técnicas para completar la eficacia diagnóstica, como la ecografía intraoperatoria, la tomografía de emisión de positrones (PET) que utiliza como trazador <sup>18</sup>F-desoxiglucosa, un elemento que es captado, casi en exclusiva, por el tejido tumoral; por último el octreoscan,



**Fig. 2:** Rx craneo (04/05/06), silla turca amplia y excavada.

modalidad de gammagrafía que utiliza como trazador un análogo de la somatostatina marcado, aprovecha la propiedad de expresar receptores de somatostatina que tienen algunas células tumorales para aportar una imagen morfofuncional<sup>11</sup>. En nuestra paciente fue evidente la presencia de la tumoración con la Rx lateral de cráneo, donde se demostró una silla turca amplia y excavada (grado III); esto es infrecuente de hallar, principalmente porque la mayoría de los adenomas hipofisarios en niños y adolescentes, que de por sí son raros, son pequeños, son microadenomas, los cuales no son capaces de alterar la morfología de la silla turca.



**Fig. 3:** RMN cerebral (19-10-06), Macroadenoma Hipofisario.

El diagnóstico de adenoma obliga a un tratamiento dirigido a eliminar la masa tumoral, preservar el tejido glandular sano, corregir el funcionamiento y prevenir las recurrencias; para ello se cuenta con tres técnicas: cirugía, farmacología y radioterapia. Estos pacientes necesitan tratamiento y seguimiento durante el resto de su vida. Los nuevos adelantos de la cirugía transesfenoidal que se realiza en más del 95% de los casos y los agentes terapéuticos más modernos, han mejorado el tratamiento de los tumores hipofisarios. La cirugía es eficaz en el 70-91% de los microadenomas, en el caso de los macroadenomas las cifras bajan a un 40-56% de remisiones<sup>10</sup>. Un estudio reciente refiere que la función hormonal puede mejorar en el 50% de los pacientes después de la adenomectomía transesfenoidal<sup>12</sup>. Se ha realizado también abordaje endoscópico transesfenoidal con buenos resultados y la ventaja de ser un método menos invasivo y con menores complicaciones<sup>13</sup>. La radioterapia estereotáctica (incluida la radioterapia con bisturí gamma) constituye en la actualidad una segunda línea terapéutica en aquellos pacientes que sufren una recidiva o en los que la evaluación postquirúrgica revela la existencia de restos tumorales. El objetivo de dicho tratamiento es la normalización del exceso de secreción hipofisaria, la mejoría de los síntomas y signos de los síndromes de hipersecreción hormonal y la reducción o ablación de las grandes masa tumorales con el consiguiente alivio de la compresión de las estructuras adyacentes<sup>14,15</sup>. Lamentablemente no se ha podido realizar el seguimiento apropiado de la paciente.

## CONCLUSIÓN

Se presenta el caso poco frecuente de una adolescente con talla baja y retraso puberal debido a la presencia de un macroadenoma hipofisario no secretante, con múltiples déficits hormonales corroborados. Se indicó tratamiento médico para suplir el déficit de ACTH, y tratamiento quirúrgico (cirugía transesfenoidal) para extirpación del tumor. De acuerdo al reporte histológico e inmunohistoquímico del tumor, se debe planificar el tratamiento médico para la corrección del déficit de GH con miras a mejorar su talla final, y del hipogonadismo. Se debe realizar siguiendo los lineamientos para

el uso de GH en casos de tumoraciones. Igualmente, es necesario el seguimiento a largo plazo tanto del hipopituitarismo como de una posible recidiva de la lesión tumoral.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez-Higueras H. Exploración Neuroradiológica de la región hipotálamo-hipofisaria. En: Argente A, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Segunda Edición. Ediciones Doyma. Barcelona. 2000: 599-619.
2. Aron D, Finding J, Tyrrel J. Hipotálamo e hipófisis. En: Greenspan F, Strewler G. Endocrinología básica y clínica. Editorial Manual Moderno Cuarta Edición. México 2000: 107-179.
3. Melmed S, Larry J. Trastornos de la adenohipófisis y del hipotálamo. En: Larry J. Harrison's Endocrinology. Primera Edición. Editorial McGraw-Hill, USA 2006:19-56.
4. Fernández J, Casanueva F. Tumores Hipofisarios. En: Pombo, Tratado de Endocrinología Pediátrica. Tercera Edición. Editorial McGraw-Hill. Interamericana, España 2002:516-528.
5. Rosenfeld R, Cohen P. Disorders of growth hormone/insulin like growth factor secretion and action. In: Sperling M. Pediatric Endocrinology. Second Edition. Saunders Editorial, USA 2002: 211-288.
6. Money J. Hormones, hormonal anomalies, and psychological health care. In: Wilkins. The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence. Fourth Edition. Charles C Thomas. Publisher. USA 1994:1141-1178.
7. Nuñez de la Vega JM, Ramos R. Patogénesis de los adenomas hipofisarios. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Revista Mexicana Neurocirugía. 2006; 7:69-71.
8. Asa SI, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumor. Nature Neuroscience 2002; 2: 836- 49.
9. Escobar A. Tumores de la hipófisis. Revista Mexicana Neurocirugía. 2006; 7: 586-591.
10. Naoko S, Akira T, Yoshiyuki O, Eva H, Kalman K, Lloyd R, Scheithauer B. Pathology of pituitary tumors. Neurosurgery Clinics of North America 2003; 14: 25-39
11. Neoplasias Intracraneales y trastornos paraneoplásicos. En: Raymond A, Maurice V, Allan R. Principios de Neurología. Séptima Edición McGraw-Hill México.2006:559-604.
12. Fatemi N, Dusick JR, Mattozo C, McArthur DL, Cohan P, Boscardin J, Wang C, Swerdloff RS, Nelly DF. Pituitary hormonal loss and recovery alter transsphenoidal adenoma renoval. Neurosurgery 2008; 63: 709-718.
13. Rudnik A, Zawadzki T, Wojtacha M, Bazowski P, Zubgaluszka-Ignasiak B, Duda I. Endoscopia transsphenoidal treatment of pituitary adenomas. Neurol Neurochir Pol 2005; 39: 17-23.
14. Depper M, Hart L. Tumores encefálicos pediátricos. En: Orrison W Jr. Neuroradiología. 1ª Edición. Madrid-España. 2001:1550-1542.
15. Navarro C, Uribe C. Tumores del Sistema Nervioso Central. Síndrome de Hipertensión Endocraneana. En: Vélez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J. Fundamentos de Medicina. Neurología. 5ª Edición. Medellín Colombia.1996: 420-455.