

# Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 2 Número 1: Febrero 2004 ISSN: 1690-3110



Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo



AHORA EN DIABETES

## Todo el tiempo es tiempo de Lantus

**Menos del 7% HbA1c (Hemoglobina Glicosilada), es la meta en Diabetes y LANTUS® con 24 horas de control ayuda a los pacientes a alcanzarla.**

Presentamos Lantus®; la primera y única insulina análoga de una sola vez al día con un perfil libre de picos<sup>1</sup>. Lantus® provee a los pacientes con diabetes tipo 2 y tipo 1 la seguridad de un control Glicémico Basal todo el día y toda la noche, para ayudarlo a alcanzar la meta de HbA1c <7%<sup>2</sup>. Con un excelente control metabólico por 24 horas, todo el tiempo es el tiempo de Lantus®.

NUEVO  
insulina de acción basal  
**LANTUS®**  
Insulina Glaglin  
Alcanza la meta de HbA1c con 24 horas de control



Referencia 1: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2008. Diabetes Care 2008;31:1-36. Referencia 2: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2008. Diabetes Care 2008;31:1-36.



**SOCIEDAD  
VENEZOLANA  
DE ENDOCRINOLOGÍA  
Y METABOLISMO**

**Junta Directiva SVEM**

Período 2001-2003

*Presidente*

Dra. Ilgora Pizzolante de Aguilera

*Secretaria*

Dra. Elsy Velázquez Maldonado

*Tesorera*

Dra. Ileana Malagola de Selle

*Vocales*

Dra. Ruth Mangupli

Dra. Evelin Martínez de Hurtado

Colegio Médico del Edo. Miranda,  
Av. El Golf, Urb. El Bosque. Caracas  
1050 - Venezuela

e-mail: svem@cantv.net

www.svem.org

**REVISTA  
VENEZOLANA  
DE ENDOCRINOLOGÍA  
Y METABOLISMO**

(Órgano de divulgación de la S.V.E.M.)

**Comité Editor**

*Editor-Director*

Dr. Jesús A. Osuna C.

*Editor de Producción*

M.Sc. Gabriela Arata de Bellabarba

*Editores Asociados*

Dra. Elsy Velázquez Maldonado

Dra. Mariela Paoli de Valeri

Dra. Lilia Uzcátegui

*Secretaria*

Lic. Vanessa Villarroel

Mérida - Venezuela

e-mail: josunac@cantv.net

Fax: (58 274) 263.14.62

*Revista Arbitrada*

*Depósito legal*

pp.200202ME1390

ISSN: 1690-3110

*Arte Digital*

Electro Texto C.A. 0414-748.90.35

*Impresión*

Editorial Venezolana C.A.

# REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

Volumen 2 Número 1 Febrero 2004

## CONTENIDO

### Editorial

OBESIDAD EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

*Jesús A. Osuna C.*

1

### Revisiones

NUEVAS DIRECCIONES EN LA PATOGÉNESIS Y  
TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

*Onelia Orence Leonett*

2

NUEVOS ENFOQUES EN EL TRATAMIENTO  
FARMACOLÓGICO DE LA OSTEOPOROSIS.

*Lilia R Uzcátegui de Saughi*

5

DEFICIENCIA DE ANDRÓGENOS EN LA MUJER

*Jesús Alfonso Osuna C.*

11

CRIPTORQUIDIA: IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTI-  
CO Y TRATAMIENTO PRECOZ

*Roald E. Gómez-Pérez*

14

### Artículos

DIABETES TIPO 2 EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.  
EXPERIENCIA DE LA UNIDAD DE DIABETES DEL  
HOSPITAL DE NIÑOS "J. M. DE LOS RÍOS"

*Joalice Villalobos, Wilfredo Hernández, Nora Maulino, Loida  
Gáffaro de Valera, Matilde García de Blanco, Gisela Merino,  
Marvelys Pérez, Gaby Bracho, Marisol Bolívar*

18

EFFECTOS DEL HÁBITO DE FUMAR SOBRE LA  
CONCENTRACIÓN DE NOREPINEFRINA, LA  
PRESIÓN ARTERIAL Y EL PULSO EN HOMBRES  
JÓVENES.

*Vanessa Villarroel, Carmen Zoraida Molina V., Diego Dávila  
Spinetti y Gabriela Arata-Bellabarba*

24

### La SVEM informa

32

# Instrucciones a los autores

La revista venezolana de endocrinología y metabolismo publica editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, comunicaciones breves, cartas dirigidas al editor e instantáneas. El original, 2 fotocopias del manuscrito y un disquete (de 3,5-Microsoft Word) con el texto completo se remitirán al Dr. Jesús A. Osuna Ceballos, Editor-Jefe de la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo: Av. 16 de Septiembre, IAHULA, Nivel Mezzanina, Unidad de Endocrinología, Mérida 5101-A, Venezuela. Teléfono y Fax: 58-274-2631462; e-mail: josunac@cantv.net. Se acompañará de una carta de presentación en la que conste la aceptación de su envío por parte de todos los autores, la de no haber sido publicado anteriormente ni haber sido enviado simultáneamente a otra revista. El editor se reserva el derecho de hacer revisiones tendientes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista.

## Normas Editoriales:

El manuscrito será preparado en computadora, escrito en español, en hojas tamaño carta, a 1,5 espacio, con letra times y tamaño 12. Los trabajos de **revisión bibliográfica** tendrán títulos y subtítulos acordes con el contenido, extensión máxima 15 páginas. Las secciones para la presentación de un **caso clínico** serán: introducción, caso clínico, discusión y su extensión máxima será de 5 páginas. El **artículo original** tendrá una extensión máxima de 15 páginas: página del título, resumen en español y en inglés (abstract), introducción, métodos, resultados, discusión, referencias, agradecimientos, tablas, ilustraciones o figuras y las leyendas de las ilustraciones debidamente identificadas. La primera página contendrá el título del artículo, conciso, e informativo; nombre y apellido de cada autor y su afiliación institucional; la dirección postal, teléfono, Fax, e-mail del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia y el título abreviado que no pase de 40 caracteres. Luego las páginas del resumen en español y en inglés, con un máximo de 200 palabras y con subtítulos: a.- Objetivos; b.- Procedimientos (selección de sujetos, métodos de observación y análisis); c.- Resultados (datos específicos) y d.- Conclusiones. Al final del resumen se darán de tres a 10 palabras o frases cortas clave. A continuación las secciones del texto: **Introducción:** resume los antecedentes que fundamentan el estudio y exprese claramente el propósito del trabajo; mencione las referencias estrictamente pertinentes y debidamente actualizadas. **Métodos:** si es un trabajo experimental describa claramente: selección de sujetos, protocolo experimental, métodos utilizados y análisis estadístico. En los estudios clínicos señalar si se han tenido en cuenta los criterios éticos aprobados por la comisión correspondiente del centro, en que se realizó el estudio o si se han respetado los acuerdos de la declaración de Helsinki. **Resultados:** preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de las tablas o de las ilustraciones. **Discusión:** no repita la información ya presentada en las secciones anteriores. Explique el significado de los resultados, sus limitaciones y su relación con otros estudios pertinentes.

Haga énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que de ellos se derivan.

Establezca el nexo entre los objetivos y los resultados, pero absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que no estén completamente respaldadas por los datos. Cuando sea apropiado puede incluir recomendaciones. **Referencias bibliográficas:** pertinentes y actualizadas; citadas con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. **Artículos de revistas:** se darán los apellidos e iniciales del nombre de todos los autores. ejm. Herrero R, Brinton L, Hartge P, Reeves W, Brenes M, Urcuyo R. Determinants of the geographic variation of invasive cervical cancer in Costa Rica. Bull Pan Am Health Organ 1993; 27:15-21. **Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista:** ejm. World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1992;70:17-23. **Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios** etc. Ejm. Koeberle F. Pathologic anatomy of entero-megaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103. **Libros y otras monografías:** de autores individuales: ejm.: Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 5<sup>th</sup> ed. New York: Harper and Row; 1974: 215-217. Un capítulo: ejm.: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-472. **Sitios en Internet:** Pritzker Tj. An early fragment from Central Nepal [Internet site]. Disponible en: <http://www.ingress.com/~astarnart/pritzker/pritzker.htm> Accesado 08/06/1995. **Tablas:** deben presentarse, a doble espacio, en hoja aparte, numerada consecutivamente con números romanos, asignándole un título breve y claro. EL encabezamiento de cada columna debe incluir la unidad de medida y ser lo más breve posible; debe indicarse claramente la base de las medidas relativas (porcentajes, tasas, índices) cuando estas se utilizan. La significancia estadística se denotará con los siguientes símbolos: \*, \*\*, †, ‡. Las llamadas a notas al pie de la tabla se harán mediante letras colocadas como exponentes ("voladitos"), en orden alfabético; no se utilizarán con este propósito cifras, asteriscos ni ningún otro símbolo. Se recomienda el autoformato: Word, Básico 1. **Figuras:** gráficos, diagramas, dibujos lineales, mapas, fotografías (blanco y negro, papel satinado, nítidas y de alto contraste), deberán ser identificadas en el reverso. No se pondrán notas a pie de figura, pero se identificará la fuente si se ha tomado de otra publicación. Los títulos de todas las figuras se anotarán en orden numérico en una hoja de papel independiente. EL límite máximo de tablas más figuras no debe exceder de seis. **Abreviaturas:** definir cada una de ellas la primera vez que aparezca en el texto, seguido de la sigla o abreviatura entre paréntesis. Se expresarán en español excepto cuando correspondan a denominación internacional. **Unidades de medida:** Se utilizarán las unidades del Sistema Internacional (SI).

# OBESIDAD EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. Editorial

*Jesús Alfonso Osuna C.*

La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública, con una alta prevalencia en los países industrializados, pero que como epidemia se extiende también a los menos desarrollados. En el nuestro su prevalencia está cercana a la reportada en otras latitudes. Estudios en la población norteamericana comprobaron que la prevalencia del sobrepeso en niños y adolescentes se duplicó en las tres últimas décadas, tomando como referencia el índice de masa corporal en el percentil 95 o mayor que éste para edad y sexo<sup>1,2</sup>, hecho que creó preocupación y alarma, por haber alcanzado el problema las proporciones de una epidemia. A nivel mundial la prevalencia de la obesidad en niños y adolescentes presenta tendencias similares<sup>3</sup>. Estudios epidemiológicos de las dos últimas décadas han demostrado que el aumento de la prevalencia de la obesidad siguió un curso paralelo con la incidencia de diabetes tipo 2 en niños<sup>4</sup>.

En este número de la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, Joalice Villalobos y col<sup>5</sup> presentan resultados sobre un grupo de niños y adolescentes diabéticos atendidos en la Unidad de Endocrinología del Hospital de Niños "J.M. de los Ríos" en un período de seis años, que comprueban el aumento de la incidencia de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes, hecho probablemente relacionado con cambios en patrones de alimentación, particularmente la denominada "comida rápida", sumándose en la muestra estudiada el factor heredofamiliar y el sobrepeso.

La importancia de la obesidad está relacionada con el aumento de riesgos de morbilidad para la normal tolerancia a la glucosa, la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial, dislipidemias, hiperinsulinismo, riesgo cardiovascular y para algunas variedades de cáncer<sup>6</sup>. La preocupación por este problema se hace sentir hasta en revistas científicas de otras áreas del conocimiento como *The Economist*, con el volumen de diciembre 2003 dedicado a la obesidad<sup>7</sup>. De acuerdo con lo observado por Villalobos y col<sup>5</sup>, y con base a resultados de estudios a escala mundial, la obesidad en niños y adolescentes debe recibir la mayor atención en programas de salud pública para orientar a la población sobre acciones preventivas. En nuestro país florecen acciones dirigidas a conocer sobre la obesidad entre los venezolanos. En tal sentido fue creada la Asociación

Venezolana para el Estudio de la Obesidad y más recientemente la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, promueve junto con FENADIABETES la creación de grupos de estudio para investigar factores de riesgo cardiovascular en escolares, entre ellos la obesidad. Bienvenidas tan loables iniciativas. Seguramente en el mediano plazo conoceremos más sobre la prevalencia de la obesidad en niños y adolescentes venezolanos. Que así sea y hagamos todos el esfuerzo para lograrlo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. From the Centers for Disease Control and Prevention: update: prevalence of overweight among children, adolescents and adults – United States, 1988-1994. *JAMA* 1997;277:1111.
2. Deckelbaum RJ, Williams CL. Childhood obesity: the health issue. *Obes Rev* 2001;9:suppl 4:239S-243S.
3. James PT, Leach RK, Kalamara E, Shayeghi M. The worldwide obesity epidemic. *Obes Rev* 2001;9:Suppl 4:228S-233S.
4. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 199;22:345-354.
5. Villalobos J, Hernández W, Maulino N, Gáffaro de Valera L, García de Blanco M, Merino G, Pérez M, Bracho G y Bolívar M. Diabetes tipo 2 en Niños y Adolescentes. Experiencia de la Unidad de Diabetes del Hospital J. M. de los Ríos. *Rev Ven Endocrinol Metab* 2004;2:18-23
6. Calle EE, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.
7. *The Economist*. The shape of things to come. December 13<sup>th</sup>-19<sup>th</sup> 2003.

# NUEVAS DIRECCIONES EN LA PATOGÉNESIS Y TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA.

Conferencia presentada en el VII Curso de Actualización en Endocrinología, Mérida, Noviembre 2003.

**Onelia Orence Leonett**

Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus está considerada en la actualidad como el mal del siglo, no solo por el aumento progresivo y sostenido tanto en las cifras de prevalencia como de incidencia a nivel mundial, sino también por el aumento de las complicaciones crónicas convirtiéndola en la primera causa de amputaciones no traumáticas, ceguera e insuficiencia renal crónica (IRC); esto debido a la mayor esperanza de vida alcanzada en el paciente diabético con el uso de insulina o de hipoglicemiantes orales así como con el control oportuno de las infecciones.

La IRC se presenta entre el 20 y 40% de los pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 y entre el 10 y 15% de los tipo 2, constituyéndose a nivel mundial en la primera causa de incorporación a programas crónicos de sustitución renal. En Venezuela, ocupa la segunda causa de incorporación a diálisis crónica, aún cuando en la consulta externa de los diferentes servicios de nefrología, la nefropatía diabética (ND) ocupa el penúltimo lugar en frecuencia. Esta falta de concordancia puede ser debida a una referencia tardía de los pacientes diabéticos a estos servicios o a la investigación no oportuna de la repercusión de esta enfermedad sobre la esfera renal, lo cual influye negativamente tanto en la profilaxis de la ND como en su progresión a etapas finales<sup>1,2</sup>.

## DEFINICIÓN

Mundialmente se acepta como ND a la aparición en un paciente diabético de proteinuria persistente (>300 mg/dl) en ausencia de otras causas de enfermedad renal, que generalmente se acompaña de hipertensión arterial y de otras complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes mellitus<sup>3</sup>.

## FACTORES QUE FAVORECEN EL DESARROLLO O PROGRESIÓN DE LA ND

Múltiples son los factores que se encuentran implicados tanto en la génesis como en la progresión de la ND, resaltando los siguientes<sup>2,4</sup>:

**Asociación familiar:** es mayor el riesgo de desarrollar ND en aquellos pacientes que tienen antecedentes familiares de ND

**Factores genéticos:** numerosos son los genes implicados en el desarrollo de ND, destacando aquellos implicados en la aparición de hipertensión arterial como los de la enzima convertidora de angiotensina y los relacionados con la angiotensina o aquellos que van a favorecer la retención de sodio. También se ha demostrado una mayor susceptibilidad a presentar ND en ciertas etnias como los indios Pima en Arizona, donde la ND es diagnosticada en el 60% de los individuos > de 45 años.

**Obesidad:** ya que favorece la aparición de diabetes mellitus, resistencia a la insulina e hipertensión arterial o provoca refractariedad en el tratamiento de ésta última. Además, la obesidad por si misma es causa de hiperfiltración renal que es la manifestación mas precoz de la ND.

**Género:** no está bien establecida esta relación, pero es mas frecuente en el género masculino.

**Tabaquismo:** la progresión a etapa terminal de la ND es mas frecuente en los pacientes fumadores que en los no fumadores, y contribuye al incremento del riesgo cardiovascular que es la primera causa de morbimortalidad de los pacientes en diálisis.

## DIAGNÓSTICO

La ND es diagnosticada en base a la excreción urinaria de albúmina (EUA); la microalbuminuria

denota comienzo de la ND y la proteinuria ya establecida revela progresión. Sin embargo, se debe realizar una correlación entre el tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus y la aparición de las alteraciones renales y además deben descartarse causas transitorias de proteinuria (HTA, deshidratación, hipertermia, ejercicio intenso antes de la toma de muestra entre otros) y corroborar los hallazgos en 2-3 muestra mas realizadas en un intervalo de tiempo de 2-6 meses. La presencia de un sedimento urinario activo (hematuria, leucocituria) o de retención azoada que no se correlacione con la duración de la Diabetes Mellitus nos debe hacer descartar otras causas de nefropatías. También debe relacionarse la presencia de retinopatía diabética con la aparición de ND ya que el 90% de los pacientes presentan la misma al momento de diagnosticarse la ND<sup>3,5</sup>.

### PATOGENIA

Numerosos mecanismos patogénicos han sido implicados tanto en el desarrollo como en la aparición de la ND, pudiendo actuar en forma aislada o no ser mutuamente excluyentes y desencadenar la activación de otros mecanismos que favorezcan su evolución a etapas terminales, y son todos ellos activados por el aumento sostenido de la glicemia. Entre estos mecanismos se mencionan, la hiperfiltración, el aumento del estrés oxidativo, de los productos finales de la glicosilación avanzada, de la actividad de la proteína C kinasa, de los factores de crecimiento, del sorbitol y de las alteraciones lipídicas. Es de hacer notar que una vez establecida la ND esta va a evolucionar a etapas terminales de la enfermedad así se corrija la hiperglicemia o se controle la proteinuria<sup>2,3,6-10</sup>.

### CLASIFICACIÓN

Hasta finales de la década de los noventa, no disponíamos de una clasificación para la ND secundaria a diabetes mellitus tipo 2 y se extrapolaba la clasificación de Mogensen, que se basa en datos obtenidos de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1, lo que dificultaba al clínico el estadiar la ND en los portadores de diabetes mellitus tipo 2. En el año 2000, se realizó en España una reunión que agrupó a diferentes sociedades médicas (Nefrología, Endocrinología, Medicina de Familia y Medicina Interna) y el documento final de ese consenso presentó una clasificación de IV fases para la ND de la diabetes mellitus tipo 1 y de III fases para la ND de la diabetes mellitus tipo 2; en esta última se resalta que la hipertensión arterial puede aparecer en cualquiera de las fases e incluso puede diagnosticarse simultáneamente con la diabetes<sup>4</sup>.

### TRATAMIENTO

Hasta el momento no existe en el arsenal terapéutico un fármaco que evite o detenga la ND, sin embargo se puede retardar su progresión a etapas finales de la enfermedad controlando la:

**Dieta:** es fundamental tanto para el control metabólico (glicemia, lípidos) como para el control de la proteinuria, aunque existen estudios que han demostrado que la dieta, si no es acompañada de inhibidores del sistema renina angiotensina, no logra por si misma disminuir la proteinuria.

**Hiperglicemia:** por ser el activador de los mecanismos implicados en la génesis de la ND, el buen control metabólico es fundamental, por lo que los pacientes diabéticos deben manejar normoglicemia, con hemoglobina glicosilada  $\leq 7\%$  y su eficacia tanto en la prevención de la ND como en su progresión han sido demostradas ampliamente<sup>9</sup>.

**Proteinuria:** el control estricto de este factor es muy importante ya que acelera la progresión de la ND. La inhibición del sistema renina angiotensina con la utilización de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o los antagonistas de su receptor (ARAs) ha demostrado ser de gran utilidad; los valores deben llevarse a la normalidad y de ser posible, la EUA debe ser igual a cero. Es frecuente que se presente el síndrome nefrótico, pudiendo ser tratado de la forma convencional o utilizar nuevos medicamentos como Sulodexide, que ha demostrado ser el único fármaco capaz de reparar el daño estructural de la membrana basal glomerular disminuyendo el tamaño de los poros y restableciendo la electronegatividad perdida, lo que impide el paso de proteínas y de otros solutos. Si no hay respuesta en el control de la proteinuria el Mofetil Micofenolato ha demostrado su eficacia<sup>5,6,8</sup>.

**Hipertensión arterial:** las cifras de presión arterial deben ser normales, se recomienda que en aquellos pacientes diabéticos que no presenten EUA las cifras deben ser  $< 130/85$  mmHg y los que presenten proteinuria deben registrar cifras de  $120/70$  mmHg. Los fármacos utilizados deben no solamente controlar la presión arterial, sino que deben otorgar un aporte benéfico adicional como la disminución de la proteinuria a través de cambios hemodinámicos. Es posible que para lograr estas cifras de presión arterial se requieran 2 ó más medicamentos<sup>11</sup>.

**Tabaquismo:** el daño endotelial que produce el tabaco no se discute y en los diabéticos fumadores éste se magnifica, además de aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular.

**Suplencia real:** en la etapa de uremia es fundamental que el paciente sea incorporado a programas de suplencia renal; a pesar de que la diálisis peritoneal

ofrece mayores ventajas que la hemodiálisis, la morbimortalidad reportada entre estos dos métodos no ofrece diferencias significativas. Con respecto al trasplante renal, que antiguamente no se realizaba en los pacientes diabéticos, en la actualidad se realiza con igual éxito que en los pacientes no diabéticos, pero la supervivencia es menor cuando se compara con sus homólogos que reciben diálisis<sup>13-15</sup>.

## CONCLUSIÓN

El conocimiento de los mecanismos involucrados en la patogénesis de la ND es fundamental para su prevención y aunque no existe tratamiento específico, el control de los factores que favorecen su progresión han demostrado ser de gran utilidad, ya que retarda la incorporación a programas de suplencia renal y disminuye la morbimortalidad. La diabetes es una enfermedad compleja que afecta diferentes órganos, por lo que debe ser manejada de manera multidisciplinaria y la referencia precoz a las diferentes especialidades incluyendo la nefrología, es de beneficio para el paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mak, R. Impact of end stage renal disease and diálisis on glycemic control. *Semin Dial* 2000; 13: 1-4.
2. Zanchi A, Moczulski D, Hanna L, et al. Risk of advanced diabetic nephropathy in type 1 diabetes is associated with endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism. *Kidney Int* 2000; 57: 405-413.
3. Dahlquist G, Statting E, Rudberg S. Urinary albumin excretion rate in the prediction of diabetic nephropathy: a long-term follow-up study of childhood onset type 1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1382-1386.
4. Navarro J. Diabetes y Riñón: viejos retos para un nuevo siglo. *Nefrología* 2001, XXI (Suple 3).
5. Lozano J, Llisterri J, Aznar J, et al. Losartan reduces microalbuminuria in hypertensive microalbuminuric type 2 diabetics. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (S) 1: 85-89.
6. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, et al. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57: 601-606.
7. Bach L, Dean R, Youssef S, et al. Aminoguanidine amilorates changes in the IGF system in experimental diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 347-354.
8. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Renal Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
9. Hostetter TH. Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 910-912.
10. Raj D, Choudhury D, Welbourne T, et al. Advanced glycation end products: a nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 2000;35: 365-380.
11. Bakris G, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a Consensus Approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661.
12. Chen S, Cohen M, Lautenslager G, et al. Glycated albumin stimulates TGF-beta 1 production and protein kinase c activity in glomerular endothelial cell. *Kidney Int* 2001; 59: 673-681.
13. Gross C, Limwattananon C, Matthees B, et al. Impact of transplantation on quality of life patients with diabetes and renal dysfunction. *Transplantation* 2000; 70: 1736-1746.
14. Iñigo P, Campistol J, Lario S, et al. Effects of losartan and amlodipine on intrarenal hemodynamics and TGF-beta(1) plasma levels in crossover trial in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 822-827.
15. U.S. Renal Data System, *USRDS 2000 Annual Data Report*, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. June 2000.



# NUEVOS ENFOQUES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OSTEOPOROSIS.

Conferencia presentada en el VII Curso de Actualización en Endocrinología, Mérida, Noviembre 2003.

**Lilia R Uzcátegui de Saughi**

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

El campo de la endocrinología se ha ampliado dramáticamente en los últimos 40 años, debido al conocimiento creciente sobre la etiología, el diagnóstico y la terapéutica de las enfermedades endocrinas. La osteoporosis se define como una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por la disminución de la masa ósea y el deterioro de la microarquitectura, lo cual se traduce en fragilidad ósea, con aumento del riesgo a sufrir fracturas<sup>1,2</sup>. Recientemente, el Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos convocó a una reunión de consenso para aclarar factores asociados con la prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis; se definió la osteoporosis como una enfermedad esquelética caracterizada por el compromiso de la fortaleza que predispone a las personas al aumento del riesgo de fracturas. La fortaleza ósea primariamente esta reflejada por la integridad de la densidad ósea y la calidad ósea. La densidad ósea se expresa en gramos de mineral por área o volumen y se determina en cada individuo por el pico de masa ósea y la cantidad de pérdida de la misma. La calidad ósea se refiere a la arquitectura del hueso, al recambio óseo, al daño acumulado o micro fracturas y a la mineralización.<sup>3,4</sup>

La masa ósea aumenta durante la infancia y adolescencia hasta lograr un máximo en la tercera década. A partir de entonces se mantiene relativamente constante hasta los 40 años y luego comienza a declinar en ambos sexos. La pérdida ósea es más rápida en las mujeres que en los hombres y se acelera en los años posteriores a la menopausia<sup>4,6</sup>.

## REMODELADO ÓSEO

El tejido óseo es un sistema dinámico sometido a una serie de procesos fisiológicos, como son crecimiento, modelado, remodelado y reparación. En el remodelado óseo el tejido más antiguo es sustituido

por otro nuevo. En condiciones normales existe un equilibrio entre la formación y la resorción ósea, este fenómeno se denomina acoplamiento óseo, hecho que hace que la misma cantidad de tejido óseo que se ha destruido se deposite de nuevo durante la posterior formación<sup>7</sup>. El remodelado óseo es un proceso complejo en el que se involucran un gran número de funciones celulares que coordinan la formación y resorción, está regulado por la acción de hormonas sistémicas y factores locales que afectan a las células de la línea osteoblástica y osteoclástica, ejerciendo sus acciones sobre la replicación de células indiferenciadas, reclutamiento y sobre la diferenciación celular<sup>7,8</sup>, lo que hace posible que el hueso se adapte a las necesidades metabólicas y mecánicas del organismo. El ciclo de remodelado óseo consta de 5 fases con una duración aproximada de 3 meses<sup>9</sup>.

- 1) Quiescencia: las células están en reposo.
- 2) Activación: se inicia la diferenciación y maduración del osteoclasto que es atraído hacia la superficie expuesta del hueso.
- 3) Resorción: los osteoclastos en contacto con el hueso inician la erosión generando la formación de una cavidad.
- 4) Inversión o cementación: fase que separa el final de la resorción y el inicio de la formación para una zona determinada en la que los osteoclastos son sustituidos por los osteoblastos.
- 5) Formación: los osteoblastos emigran hasta la superficie resorbida y producen un nuevo tejido no mineralizado que sustituye al que se perdió por la resorción. Finalmente toda la matriz sintetizada sufre el proceso de mineralización.

En los pacientes osteoporóticos la cavidad generada durante la resorción no es totalmente rellena por la acción de los osteoblastos, lo que conduce a un adelgazamiento intenso de las trabéculas. Diversos

Recibido: Julio 2003; Aceptado: Octubre 2003

**Dirigir correspondencia a:** Dra. Lilia R Uzcátegui de S. Jefe Unidad de Endocrinología, ULA-IAHULA. Mérida- Venezuela. e-mail: uzcateguilr@hotmail.com.

estudios sugieren algún tipo de defecto osteoblástico en los pacientes con osteoporosis.

Según Parfitt<sup>9,10</sup> la pérdida de la masa ósea se puede explicar a través de dos mecanismos: por un lado, si los osteoclastos trabajan en exceso, los osteoblastos no llegan a compensar la rápida pérdida ósea, a pesar de actuar normalmente; esto se conoce como osteoporosis de alto remodelado y su ejemplo es la osteoporosis posmenopausica. Por otro parte, si los osteoblastos trabajan pobremente, no llegan a reponer el hueso que los osteoclastos han destruido. Este es un proceso lento, siendo la osteoporosis senil el ejemplo típico. Ambos mecanismos suponen un balance óseo negativo<sup>9,10</sup>.

### MODALIDADES DE TRATAMIENTO

Varios fármacos, disponibles en las últimas décadas, han probado su eficacia en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis; evidenciado por la reducción de la tasa de fracturas y el aumento de la masa ósea. Idealmente estas drogas deberían aumentar la fortaleza y la calidad ósea., pero la evaluación de los efectos de estos fármacos en la masa ósea y en el riesgo de fractura toma años esto ha conducido a la realización de estudios controlados, con diferentes fármacos anti-osteoporóticos, en los que se toma como punto final la reducción en la tasa de fractura en un período determinado de tiempo (1 a 3 años). En la elección terapéutica es necesario considerar otros factores de riesgo asociados tales como: el riesgo cardiovascular, el oncológico -en especial el riesgo de cáncer de mama- y el cumplimiento del paciente, los cuales pueden actuar como condicionantes en la elección del tratamiento<sup>11,12</sup>.

Los nuevos enfoques incluyen el perfeccionamiento de los fármacos existentes, sobre todo en lo que se refiere a su tolerancia y a la posología, y a medida que se avanza en el entendimiento de los mecanismos reguladores de la remodelación ósea, se encontrarán nuevos blancos terapéuticos de la enfermedad; a largo plazo, la información aportada por la genética ósea podrá utilizarse para adaptar mejor los tratamientos farmacológicos a cada individuo<sup>12,13</sup>.

### CALCIO Y VITAMINA D

La administración de suplementos de calcio constituye una de las intervenciones farmacológicas de mayor importancia en el manejo de la osteoporosis. Se han publicado varios estudios controlados que han demostrado que las dosis farmacológicas de calcio disminuyen la pérdida ósea trabecular y cortical. Esto se debe probablemente al incremento de

calcio sérico y a la consecuente disminución en los niveles de hormona paratiroidea (PTH) y por ende de la resorción ósea.<sup>12,13</sup>

Estudios clínicos aleatorios han demostrado que la ingesta adecuada de calcio en la dieta o en suplementos, aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y reduce la tasa de fracturas<sup>12-14</sup>.

La evaluación de biopsias óseas en pacientes que recibieron calcio es escasa; un estudio realizado en sujetos osteoporóticos, que recibieron calcio con vitamina D, mostró una disminución de la resorción ósea luego de 4 meses de tratamiento. Nuevas biopsias practicadas al año, demostraron aumento del remodelado y mineralización en los que adicionalmente recibieron vitamina D<sup>15,16</sup>.

Al hablar de la vitamina D no podemos referirnos a un único compuesto sino a toda una familia, siendo los más importantes la vitamina D<sub>2</sub> ergocalciferol (origen vegetal) y la colecalciferol (origen animal). La vitamina D juega un papel importante en la absorción de calcio y en la mineralización normal del hueso: aumenta la absorción intestinal del calcio, mejora la reabsorción tubular renal de calcio y estimula la síntesis de osteocalcina por parte del osteoblasto. Debido a la absorción disminuida de calcio y a los bajos niveles de 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vitamina D<sub>3</sub> en pacientes con osteoporosis, la hormona ha sido usada en el tratamiento de la enfermedad. El tratamiento con metabolitos activos de la vitamina D es controversial, algunos de los estudios han reportado aumento de la masa ósea y reducción en la tasa de fracturas. Un metaanálisis reciente evidenció cambios en la DMO siendo mayores los aportados por la forma hidroxilada de la vitamina D<sup>15</sup>. La vitamina D también tiene efectos adicionales en pacientes ancianos ya que incrementa la fuerza muscular lo cual puede disminuir el número de caídas y por ende la posibilidad de fracturas<sup>3,13,15</sup>. La vitamina D y el calcio en combinación están aceptados como tratamiento de base en la osteoporosis y particularmente en pacientes ancianos. Las dosis recomendadas son 400 a 1000 IU/día de vitamina D y un suplemento de calcio de 1000 a 1500 mg/día<sup>15,17</sup>.

### BISFOSFONATOS

Son una clase de compuestos sintéticos, no hormonales, análogos del pirofosfato, caracterizados por la gran avidéz por los cristales de hidroxiapatita y por inhibir tanto la formación, agregación y disolución de estos cristales. Su afinidad al tejido mineral óseo es la base de su utilidad como antiresortivo<sup>18</sup>. El principal sitio de acción son los osteoclastos. Ejercen un efecto celular inhibiendo la

formación y el reclutamiento de los osteoclastos ya que impiden su diferenciación, disminuyen la adhesión de los mismos a la matriz ósea y aumentan la apoptosis. También se ha descrito una reducción de la resorción ósea debido a la inhibición del factor activador de osteoclastos.

Los bifosfonatos inhiben la liberación de interleukina 6, proteína con propiedades osteoclastogénicas y estimuladoras de la resorción ósea. Actúan a nivel de los macrófagos inhibiendo su proliferación y función<sup>18</sup>. En las células tumorales los bifosfonatos, particularmente el clodronato, reducen la incidencia de metástasis óseas y viscerales, pero se desconoce el mecanismo intrínseco<sup>18,19</sup>. La potencia en la inhibición de la resorción ósea varía de unos a otros compuestos aunque todos los bifosfonatos tienen propiedades farmacológicas semejantes<sup>18,19</sup>.

**Alendronato:** es un bifosfonato de 2° generación; se ha demostrado su efectividad en la osteoporosis en virtud de su capacidad de disminuir la resorción ósea y aumentar la densidad mineral ósea. En ancianas, con fracturas previas de columna, el tratamiento con alendronato (estudio FIT) mostró una reducción (47 % a 57 %) del índice de todas las nuevas fracturas<sup>12,14,20</sup>. En relación a la cadera, se demostró en el FIT 1 y FIT 2, una reducción de la tasa de fracturas del 51 al 56 %. El alendronato administrado en dosis diarias de 10 mg o una dosis semanal de 70 mg ha demostrado aumento de la densidad mineral ósea del 8.8 % en columna y 5.9 % en cuello de fémur en tres años<sup>21</sup>. Resultados a siete años con alendronato sugieren efectividad y seguridad de su uso en relación a prevención del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales<sup>22,23</sup>.

**Residronato:** es un bifosfonato de 3° generación, es uno de los bifosfonatos disponible recomendado en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica; 11 estudios en fase III, incluyendo 16 mil pacientes con osteoporosis han demostrado que a dosis de 5 mg/día aumenta la DMO y reduce la tasa de fracturas en columna vertebral y cadera. El estudio VERT en pacientes osteoporóticas con fractura vertebral prevalente, demuestra la eficacia del residronato en la reducción de riesgo de fracturas: 41 y 49 %. A largo plazo (7 años) se reporta una recuperación ósea sostenida con un aumento significativo en la DMO: de 5.4 % en columna, de 1.6 % en cuello femoral y de 3.3 % en trocante femoral. El residronato es un medicamento efectivo y bien tolerado para el tratamiento de la osteoporosis<sup>15,24,25</sup>.

## CALCITONINA

Es una hormona polipeptídica de 32 aminoácidos que se produce en las células C parafoliculares de la

tiroides. La calcitonina reduce la actividad osteoclástica in vitro actuando directamente sobre los receptores específicos de superficie de los osteoclastos. Como resultado de su efecto antiresortivo la calcitonina produce aumento de la DMO, efecto menor que el inducido por los estrógenos o los bifosfonatos<sup>11,13,15</sup>.

Con la introducción de la calcitonina intranasal (Miacalcin, Sandoz), los pacientes disponen de una alternativa con respecto al producto inyectable tradicional. Varios estudios han demostrado que la administración de calcitonina nasal o parenteral reduce la velocidad de la pérdida ósea en pacientes con osteoporosis establecida; los mayores cambios ocurren sobre la DMO de columna vertebral. Existen pocos estudios que evalúen los efectos de la calcitonina sobre el riesgo de fractura. Un estudio reciente prospectivo, multicéntrico, doble ciego, controlado: el estudio PROF, mostró una reducción del 37 % en nuevas fracturas vertebrales a las dosis de 200 UI de calcitonina nasal<sup>25</sup>.

## MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENO (SERM)

Existe una nueva clase de fármacos conocidos como Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógeno (SERMs), son compuestos con efecto agonista estrógeno en uno o más tejidos y antagonista en otros. Interactúan con el receptor estrogénico por una vía diferente a los estrógenos resultando en efectos mixtos en diferentes tejidos.

**Raloxifeno:** es el primer SERMs aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, tiene un perfil de selectividad único, que lo hace adecuado para la prevención y el tratamiento de complicaciones de la menopausia, como la osteoporosis, sin generar estímulo en el tejido mamario ni útero. El estudio multicéntrico, The Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation, (MORE), controlado, doble ciego, realizado en 7705 mujeres posmenopáusicas con edad promedio de 66 años, con osteoporosis, tratadas con raloxifeno en dosis de 60 y 120 mg/d, demostró un incremento de la DMO del 2,6 % en columna y una reducción en la tasa de fracturas vertebrales del 30 % a 50 % en mujeres con o sin fracturas, después de 3 años de tratamiento comparadas con el placebo. En mujeres sin fractura vertebral preexistente la tasa de fractura disminuyó en 2.3 %, no demostró efectos en fracturas no vertebrales<sup>27</sup>. El raloxifeno puede ser una opción ideal para aquellas mujeres posmenopáusicas a riesgo de osteoporosis o con riesgo familiar de cáncer de mama y que no deseen o no puedan recibir terapia de reemplazo hormonal.

### **TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH)**

Es un hecho ampliamente aceptado que el tratamiento sustitutivo con estrógenos después de la menopausia evita en forma eficaz la pérdida rápida de la masa ósea que aparece después de la supresión de la función ovárica<sup>28</sup>. La TRH puede prevenir la pérdida de masa ósea en columna y en cuello de fémur, reducir en un 34 % la tasa de fracturas vertebrales y aumentar el contenido mineral óseo<sup>12,14</sup>. Uno de los estudios que le ha dado más fortaleza a los efectos de la TRH sobre la DMO y el riesgo de fracturas es el Women Health Initiative (WHI)<sup>29</sup> el cual también mostró la asociación de la TRH con el incremento global del riesgo para eventos coronarios, enfermedad cardiovascular total, enfermedad tromboembólica y cáncer invasivo de mama. Estos hallazgos condujeron a modificar los criterios para indicar la TRH; se aconsejan dosis más bajas que también tienen efectos sobre el hueso y se limita el tiempo de cumplimiento de la misma a menos de 5 años en pacientes bien seleccionadas.

### **FLÚOR**

Desde hace más de 30 años el flúor se utiliza para el manejo de la osteoporosis tipo I, su uso está aprobado en 8 países europeos, pero no ha sido aprobado por la FDA. El 50% del flúor ingerido se deposita en el hueso donde sustituye al fosfato formando un hueso más denso compuesto de fluoroapatita. El flúor induce la proliferación celular con estímulo de la formación ósea probablemente debido a que en las células osteoblásticas, el flúor forma un complejo con el aluminio, fluoroaluminato, que tiene la misma estructura tetraédrica que el fosfato. Este compuesto aumenta la proliferación celular<sup>30,31</sup>. Su utilidad en el tratamiento de la osteoporosis se deriva de estudios que demuestran una relación entre la fluoridación del agua y la prevención de fracturas óseas<sup>32</sup>. Se recomiendan dosis entre 10 y 20 mg de fluoruro por día. Dosis inferiores a 20 mg/día no alteran la mineralización; dosis hasta de 40 mg/día retrasan la mineralización ósea, lo que se puede contrarrestar con calcio. Dosis altas (>60 mg/día) inducen osteomalacia, aun con suplementos de calcio y vitamina D<sup>30,32</sup>. En nuestro país no disponemos de este fármaco. Existe consenso en que el flúor aumenta la masa ósea de la columna vertebral entre un 5%-10% por año, siendo lineal durante al menos cuatro años, en todo tipo de pacientes con osteoporosis (jóvenes, ancianos, hombres y mujeres). Un 20% de los pacientes no responden, sin que se conozca la razón y sin poder predecir antes de un año del tratamiento

<sup>31,33</sup>.

### **RANELATO DE ESTRONCIO (RS)**

Es una sal ácida, bivalente que estimula la formación osteoblástica e inhibe la resorción. Un estudio reciente<sup>33</sup> en fase II, evaluó la seguridad y el efecto dosis dependiente del SR (500, 1000 o 2000 mg/día por dos años) en 353 mujeres con osteoporosis, con al menos una fractura vertebral y un T score mayor de -2,4; se observó un aumento dosis dependiente en la DMO, con aumentos anuales del 2.9 % en el grupo con 500 mg y del 7.3 % en el grupo de 2000 mg. Todas las dosis probadas fueron bien toleradas y la dosis de 2000 mg presentó la mejor relación riesgo/beneficio<sup>12,33,34</sup>. El RS tiene un efecto dual sobre el hueso: aumentando la formación (estimula la proliferación osteoblástica) y disminuyendo la resorción (inhibe la diferenciación osteoclástica), resultando en un rebalance del recambio óseo a favor de la formación. El nuevo hueso formado es normal, de buena calidad y mineralización, mejorando las propiedades biomecánicas y su fortaleza<sup>15, 34-36</sup>.

### **PARATOHORMONA (PTH)**

La PTH es un péptido cuya función fisiológica es mantener los niveles de calcio. Sus efectos los ejerce directamente en las células blanco o través de la 1,25-dihidroxit vitamina D<sub>3</sub>. La PTH tiene una acción dual sobre el hueso. Sus efectos sobre la resorción predominan en estados que cursan con altas dosis de PTH en forma continua, pero el efecto anabólico se presenta cuando la administración es pulsátil<sup>37</sup>. La PTH produce aumento del hueso trabecular y esponjoso, sus mayores efectos se han visto en columna vertebral. Pequeños pero claros efectos se han notado en la superficie endostal del hueso cortical. En mujeres posmenopáusicas, con fractura vertebral, la PTH recombinante, subcutánea en dosis de 20 ug a 40 ug/día produjeron una reducción en la incidencia de una nueva fractura vertebral de 53 a 54 % y del 65 a 69 % en fracturas no vertebrales, en 21 meses de tratamiento<sup>15,37,38</sup>. Otros estudios también han demostrado un aumento significativo de DMO predominantemente en columna y una reducción de la incidencia de fracturas vertebrales, particularmente cuando se ha combinado la terapia de PTH con otros agentes que reducen la resorción ósea. El tratamiento con PTH requiere un seguimiento estricto por el riesgo de hipercalcemia. La PTH es una buena opción para los casos severos de osteoporosis que no responden a otros agentes o en aquellos pacientes que no toleran los efectos colaterales de estos fármacos. Es importante considerar la posible combinación con bifosfonatos como alternativa futura en el manejo de la osteoporosis

<sup>15,39</sup>.

## TRATAMIENTO FUTURO

Los esteroides ováricos sintéticos son agentes que mimetizan las hormonas naturales estrogénicas, androgénicas y progestacionales; son prometedores en su capacidad de prevenir la pérdida ósea posmenopáusica, aumentar la masa ósea y mejorar los síntomas psicológicos y vasomotores (ej, humor, deseo sexual) asociados a la menopausia y al climaterio. Aunque estos agentes sintéticos poseen alguna actividad androgénica, el grado de virilización es mínima. No se ha reportado hiperplasia endometrial por lo que no se necesita la administración concomitante de progestágenos. El sangrado vaginal rara vez ocurre en mujeres con menos de un año de menopausia.

## CONCLUSIÓN

Aunque muchos progresos se han hecho en el tratamiento, la osteoporosis sigue siendo un problema de salud. Las investigaciones se han dirigido a mejorar las medidas para evaluar el riesgo, así como actuar en la prevención de las fracturas. Nuevos fármacos, el papel del ejercicio o bien métodos menos costosos para el diagnóstico son necesarios. Así como también se requiere el mejor entendimiento de la enfermedad a nivel celular y examinar las ventajas de la combinación de fármacos y sus efectos futuros en la calidad ósea.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-650.
2. Cooper C, Melton LJ III. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 1992;3:224-229.
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001;285:785-796.
4. Chesnut Charles H. Osteoporosis and underdiagnosed disease. *JAMA* 2001; 286:2865-2866.
5. Stevenson JC. Pathogenesis, prevention and treatment osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990;75:36S-41S.
6. Simon LS. Osteoporosis In :Rubistein E, Dale DC, Federman DD, (eds). *Scientific American Medicine*. New York: Scientific American, INC. 1997.
7. Bonuci E. The basic multicellular unit of bone. *Mineral Electrolyte Metab* 1990;4:115-125.
8. Skjot H, Russel G. Bone cell biology and the regulation of bone turnover. Ed. Maxine Gowen, CRC, Boca Raton Ann Arbor, 1992; Cap. 1:14-28.
9. Parfitt AM. Bone remodeling: relationship to the amount and structure of bone and the pathogenesis and prevention of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ III (Eds) *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management*. Raven Press, New York, 1988;45-93.
10. Partif AM. Morphologic basis of Bone mineral measurements: transient and steady state effects of treatment in osteoporosis. *Mineral Electrolyte Metab* 1980;4:273-287.
11. Lidsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341:801-805.
12. Tapiador C y Herrero BG. Definición de Osteoporosis. En Rapado EA, Díaz CM, Galindo TP (Eds). *Osteoporosis: una guía para profesionales de la salud*. Monografía del Fondo Editorial de FHOEMO. Gil de Santibáñez, Madrid 1997; 1-10.
13. Akesson K. New approaches to pharmacological treatment of osteoporosis. *Boletin of The World Health Organization* 2003; 81:657-663.
14. Dawson HB, Dallai Ge, Krall EA. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;237:670-676.
15. Cranney A, Guyatt G, Griddith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. *End Rev* 2002; 23: 570-578.
16. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and Cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BJM* 1994; 308:1081-1082.
17. Peacock M. Bone effects of calcium and vitamin D insufficiency on the skeleton. *Osteoporosis Int* 1998; suppl 8:S45-S51.
18. RogerMJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J and Frith JC. Cellular and molecular mechanisms of action of biphosphonates. *Cancer* 2000;88:2961-2974.
19. Ross J R, Saunders PM, Edmonds A, Spatel K, Broadley , Johnston S. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003; 327-329.
20. Cooper C, Enkey RD, McDonald RH, Hawker MG, Bianchi G, Wilson K, Schimmer RC. Efficacy and safety of oral weekly alendronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis . *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4609-4615.
21. Liberman UA, Weiss SR, Broll J. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fracture in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J M* 1995;333:1437-1441.
22. Black DM, Cumming SR, Karpf DB, Cauley JA. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535-1541.
23. Tonino RP. Skeletal benefits of alendronate 7 years treatment of postmenopausal osteoporosis women. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000;85:3109-3115.
24. RengisterJY, Minne HW, Sorenses OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S,

- Roumagnac I, Eastell R. Randomized Trial of the effects of residronate on vertebral fractures (VERT) in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000;11: 83-91.
25. Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I and Chines A. Effects of long-term residronate on bone quality and bone turnover with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002;32:620-625.
26. Silverman SL. Chesnut CIII, Andriano C. For the PROOF Study Group Salmon Calcitonin reduces risk of vertebral fractures in established osteoporosis and has continuous efficacy with prolonged treatment. Accrued 5 years worldwide data of the PROOF Study. *Bone* 1998; (suppl):S 174.1108.
27. Ettinger B, Black DM, Mitla BH. For The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treatment with raloxifene: results from a 3-years randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-645.
28. Sing PN. Hormone replacement therapy in postmenopausal U.S. women. *Ann Intern Med* 1999;131:791-806.
29. Writing Group for Women Health Initiative Investigators Risk and Benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:231-238.
30. Caverzasio J, Palmer G, Bonjour J. Fluoride: mode of action. *Bone* 1998; 22:585-589.
31. Marie P, De Vernejoul M, Lomri A. Stimulation of bone formation in osteoporosis in patients treated with fluoride associated with increased DNA synthesis by osteoblastic cell in vitro. *J Bone Min Res* 1992;7:103-117.
32. Gordon SL, Corbin SB. Influencia de la fluoridación del agua potable sobre las fracturas de cadera y la salud ósea. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1992;1:105-110.
33. Uzcátegui LR. Nutrición y Osteoporosis (i). Elementos Traza. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1999;8:18-24.
34. Reginster JY. Strontium ranelate in osteoporosis: *Curr Pharm Des* 2002;8:1907-1916.
35. Reginster JY, deroisy R, Dougados M. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized two year, double masked, dose-ranging placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporosis Int* 2002;13:925-931.
36. Meunier PJ, Rouz C, Ortolani S. Strontium ranelate reduces the vertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis (abstract): *Osteoporosis Int* 2002;13:520-522.
37. Parfitt AM. Parathyroid hormone and periosteal bone expansion. *J Bone Miner Res*; 2002; 17:1741-1744.
38. Hodsmann AB, Hanley DA, Ettinger MP, Bologneses MA, Fox J, Metcalfe AJ, Lindsay R. Efficacy and Safety of Human parathyroid Hormone-(1-81) in Increased Bone Mineral Density in postmenopausal Osteoporosis. *J Clin End Metab* 2003;88:5212-5220.
39. Rittmaster RJ, Bolognese M, Ettinger MP, Hodsmann AB, Kendler DL, Rosen CJ. Enhanced of Bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2129-2134.



Congreso Venezolano  
de Endocrinología  
y Metabolismo  
12 al 15 de Mayo de 2004  
Hotel Tamanaco Intercontinental

# DEFICIENCIA DE ANDRÓGENOS EN LA MUJER

Conferencia presentada en el VII Curso de Actualización en Endocrinología, Mérida, Noviembre 2003.

## *Jesús Alfonso Osuna C.*

Laboratorio de Andrología, Unidad de Endocrinología. Centro de Microscopía Electrónica, Escuela de Medicina. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela.

### INTRODUCCIÓN

Con el aumento de la esperanza de vida la mujer permanece cerca de un tercio de su existencia en la posmenopausia, etapa durante la cual la morbilidad está dominada por enfermedades crónicas. La terapia hormonal de reemplazo (THR) con estrógenos, con o sin progestágenos, ha dominado el escenario terapéutico de la posmenopausia en las últimas cinco décadas. Sin embargo han aflorado muchas interrogantes en torno a esta modalidad terapéutica y se ha generado una gran controversia en relación con sus beneficios y sus riesgos<sup>1,2</sup>.

En la última década ha ocurrido un creciente interés por el uso de los andrógenos en la posmenopausia, habiéndose planteado que su deficiencia relativa constituye una alteración endocrina que puede afectar la calidad de vida de la mujer<sup>3,4</sup>. El problema con esta alternativa terapéutica es semejante al planteado con la THR en la posmenopausia, cuando se evalúan sus beneficios y sus riesgos, lo cual a su vez está relacionado con el andrógeno que se vaya a administrar.

En la Conferencia Internacional de Consenso sobre Insuficiencia de Andrógenos en la Mujer, realizada en Princeton, New Jersey el 29 de Julio del año 2001<sup>5,6</sup>, se evaluaron las evidencias en favor y en contra de la insuficiencia de andrógenos como causa de alteración en la función sexual y otros problemas de salud de la mujer. En dicha conferencia se revisaron la definición, el diagnóstico, la evaluación y la clasificación de los estados de hipoandrogenismo en la premenopausia y en la posmenopausia.

El interés por este tema surge por la poca importancia que se le ha asignado a los andrógenos en la mujer, a pesar de que ellos actúan como prohormonas a nivel ovárico para la síntesis del estradiol. Además, en las dos últimas décadas son numerosas las investigaciones sobre los cambios en los niveles séricos de andrógenos en la pre y en la posmenopausia<sup>7-9</sup> y sobre el tratamiento con

andrógenos o las combinaciones de estrógenos + testosterona, para aliviar los síntomas del climaterio resistentes a la terapia hormonal de reemplazo convencional<sup>10-12</sup>.

### DEFINICIONES

La insuficiencia de andrógenos en la mujer (IAM) ha sido definida como el conjunto de síntomas clínicos que se presentan como consecuencia de la disminución de la testosterona biodisponible, en presencia de niveles normales de estrógenos<sup>6</sup>. La insuficiencia de andrógenos en la mujer no es una consecuencia específica de la menopausia natural, pero puede ser una alteración secundaria a la disminución en la producción de andrógenos tanto de origen adrenal como ovárico que ocurre con la edad. No existen manifestaciones clínicas características de la insuficiencia de andrógenos en la mujer, puesto que muchas de las reportadas en diferentes estudios pueden ser consecuencia de cambios endocrinos diversos o por alteraciones de otra naturaleza. A este factor se suma la limitada sensibilidad de los métodos actuales para medir andrógenos en los rangos más bajos usualmente encontrados en el sexo femenino. Por lo tanto, en ausencia de manifestaciones clínicas, los niveles séricos de testosterona no son suficientes para hacer el diagnóstico.

### DIAGNÓSTICO

Debido a la carencia de datos epidemiológicos y por las limitaciones para medir la testosterona libre, la definición adoptada para esta alteración fue aceptada con base a tres criterios: (1) los síntomas clínicos de la IAM deben estar claramente expresados; entre ellos, la pérdida de la sensación de bienestar, astenia física persistente y alteraciones diversas en la esfera sexual tales como disminución de la libido con disminución global del deseo sexual, junto con trastornos en la esfera cognitiva y/o de la

Recibido: Agosto 2003; Aceptado: Octubre 2003

Dirigir correspondencia a: Dr. Jesús Alfonso Osuna C. Apartado N° 156, Mérida 5101-A. Venezuela. e-mail: josunac@cantv.net

memoria, pérdida de la masa ósea y de la fuerza muscular; (2) el diagnóstico de la IAM solamente debe plantearse en una mujer con niveles normales de estrógenos<sup>6</sup>; y (3) en presencia de los síntomas mencionados, el nivel de testosterona libre debe estar en el cuartilo más bajo del rango normal para la edad reproductiva. Esta última es una de las mayores limitantes para establecer el diagnóstico, hasta que dispongamos de técnicas con mayor sensibilidad para medir la fracción libre de la testosterona. De allí la importancia de la relación entre las manifestaciones clínicas y la expresión bioquímica del problema.

Antes de iniciar una prueba terapéutica, debe realizarse una evaluación clínica integral para diagnosticar alteraciones psicosomáticas usuales en la perimenopausia; los exámenes paraclínicos permitirán descartar otras afecciones con síntomas parecidos a los de IAM. Recordemos que la mujer adulta produce varios andrógenos: la testosterona (T), la dihidrotestosterona (DHT), la dihidroepiandrosterona (DHEA), el sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEA-S) y la androstenediona (A).<sup>14,15</sup> Aproximadamente 78% de la testosterona circular unida a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y 2 % en su forma libre (Tl). Todos estos andrógenos disminuyen en la perimenopausia y posmenopausia. La acción androgénica está determinada por los niveles circulantes de andrógenos y por su capacidad de unión a la SHBG y a la albúmina. Los estrógenos y los anticonceptivos orales aumentan los niveles de la SHBG provocando disminución de los niveles de testosterona libre <sup>16</sup>. En relación con los exámenes de laboratorio, surge la pregunta: ¿Cuál andrógeno medir?. Hasta disponer de métodos confiables y accesibles para medir la fracción activa de la testosterona, se debe medir la testosterona libre (Tl) o en su defecto, calcular el Índice de Testosterona Libre, también denominado Índice Androgénico Libre (IAL)<sup>15</sup> mediante la fórmula: **testosterona total (T) x 100/concentración de SHBG**, lo cual obliga a medir la globulina transportadora. En la premenopausia, mujeres aun menstruando, la testosterona debe medirse en la primera semana de la fase folicular, alrededor del día 8<sup>o</sup> - 9<sup>o</sup>, siempre en horas de la mañana. Los niveles de referencia deben ser establecidos por cada laboratorio para cada uno de los esteroides mencionados.

La ooforectomía es una de las causas más importantes de la IAM, reduciendo drásticamente los niveles de testosterona y de androstenediona. Además, se deben tener presente otras causas primarias de insuficiencia de andrógenos en la mujer:

la insuficiencia ovárica prematura, la disfunción hipotálamo-hipofisiaria, la insuficiencia córtico-adrenal y la terapia crónica con corticoesteroides, entre otras.

### TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA ANDROGÉNICA EN LA MUJER

En la paciente con manifestaciones clínicas sugestivas de insuficiencia androgénica, se debe comprobar la normalidad de los estrógenos circulantes. De no ser esta la situación, se debe administrar estrógenos (THR) siempre que no existan contraindicaciones. Si los síntomas persisten en presencia de niveles normales de estrógenos, se deben descartar otras causas de los síntomas, como depresión, anemia, hipotiroidismo, insuficiencia córticoadrenal o enfermedades sistémicas. Si no hay una explicación de los síntomas una vez descartadas estas alteraciones, entonces se deben medir Tl o el IAL y eventualmente la DHEA-S<sup>15</sup>. Las manifestaciones clínicas junto con los niveles de testosterona libre anormalmente bajos, permiten iniciar un tratamiento de prueba con andrógenos. Surge entonces la pregunta: ¿Cuál andrógeno se puede administrar?.

La administración del andrógeno puede ser por vía oral, percutánea (cremas, geles o parches), inyectada o mediante implantes subcutáneos. Hay diferentes estudios en curso con resultados preliminares mostrando los efectos beneficiosos de los andrógenos <sup>11,12,16-18</sup>: La mezcla de estrógenos + testosterona son los esquemas más probados, midiendo sus efectos con particular énfasis sobre la función sexual. Los resultados más exitosos se han reportado en mujeres ooforectomizadas en quienes mejoró la función sexual, la sensación psicológica de bienestar y la autoestima<sup>12,16</sup>. En el estudio de Flöter y cols.<sup>12</sup> la mezcla de 2 mg de valerato de estradiol + 40 mg de undecanoato de testosterona, que podría ser usada en nuestro medio, mostró mejores resultados que el uso exclusivo de estrógenos en mujeres ooforectomizadas. También se ha comprobado aumento de la densidad mineral ósea en la posmenopausia con el tratamiento de andrógenos<sup>19</sup>, o con la combinación estrógenos + andrógenos<sup>21</sup>. La DHEA-S es otro andrógeno usado para el tratamiento de IMA. Estudios de diferentes investigadores han demostrado efectos beneficiosos de la DHEA-S (50 mg/día) sobre la función sexual y sobre el tejido óseo, restaurando además la sensación de bienestar psicológico en la posmenopausia<sup>10,21,22</sup>.

El tratamiento con andrógenos en la mujer no está exento de efectos adversos, entre ellos el acné, el hirsutismo con virilización, retención hídrica,



policitemia, daño hepático, comportamiento agresivo, apnea del sueño y alteración de las lipoproteínas particularmente la disminución del C-HDL e incremento del C-LDL, creando riesgo para enfermedad aterosclerótica<sup>3,23</sup>. Por estas razones se deben realizar estudios previos al tratamiento para evitar o minimizar tales efectos.

En conclusión, los andrógenos son importantes para mantener la homeostasis del sistema endocrino en la mujer, su disminución antes de la menopausia y en la posmenopausia, puede dar origen a alteraciones que afectan su calidad de vida, con manifestaciones clínicas diversas a pesar de mantener niveles normales de estrógenos. El diagnóstico de la IAM debe tener un soporte clínico y bioquímico. El inicio del tratamiento con andrógenos debe hacerse después de una evaluación integral, considerando sus beneficios y sus riesgos potenciales. Las mujeres jóvenes con menopausia prematura o inducida mediante ooforectomía, es el grupo que se puede beneficiar más con esta modalidad terapéutica. Aun queda mucho por conocer sobre la fisiopatología de la insuficiencia de andrógenos en la mujer y sobre el tratamiento con andrógenos cuando se sospecha su existencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hulley S, Grady D, Bush TL, Furberg C, Herrington DM, Riggs B, Viitinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary artery disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280:605-613.
- Roosouw JE, Anderson GL, Prentice RL, Lacroix AZ, Koopberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Writing Group for Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
- Davis SR, Burger HG. Androgens and the postmenopausal Woman. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2759-2763.
- Sands R, Studd J. Exogenous androgens in postmenopausal women. *Am J Med*. 1995;98 (Suppl 1A):76S-79S.
- Rosen R, Bachmann G, Leiblum S, Goldstein I (eds). Androgen Insufficiency in Women: The Princeton Conference. *Fertility and Sterility* 2002 (Suppl 4):77.
- Bachmann G, Bancroft J, Braunstein GD, Burger H, Davis S, Dennerstein L, Goldstein I, Guay A. Female androgen insufficiency: The Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002;77:660-665.
- Orentreich M, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:551-555.
- Longcope C. Adrenal and gonadal, androgen secretion in normal females. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;15:213-227.
- Burguer HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2832-2838.
- Buster JE, Casson PR. En *Fertility and Reproductive Medicine: R.D. Kempers, J. Cohen, A.F.Haney and Younger J.B (eds)*. 1998 Elsevier Science B.V. pp 563-574.
- Sherwin BB. Randomized clinical trial of combined estrogen-androgen preparations: effects on sexual functioning. *Fertil Steril (Suppl 4)* 2002;77 (4):S49-S54.
- Flöter A, Nathorst-Böös, Carlström K, von Shoultz B. Addition of testosterone to estrogen replacement therapy in oophorectomized women: effects on sexuality and well-being. 2002;5:357-365.
- Cason PR, Elkind-Hirsch KE, Buster JE, Hornsby PJ, Carson SA, Snabes MC. Effect of postmenopausal estrogen replacement on circulating androgens. *Obstet Gynecol* 1997;90:995-998.
- Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:361-376.
- Braunstein GD. Androgen insufficiency in women: summary and critical issues. *Fertil Steril* 2002;77 (Suppl 4):S94-S99.
- Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmund GP. Transdermal Testosterone Treatment in Women With Impaired Sexual Function After Oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343: 682-688.
- Buckler HM, Robertson WR, Wu FCW. Which androgen replacement therapy for women?. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3920-3924.
- Davis SR, Tran J. Testosterone influences libido and well being in women. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:33-37.
- Need AG, Nordin BE, Chatterton BE. Double-blind placebo-controlled trial of treatment of osteoporosis with the anabolic nandrolone decanoate. *Osteoporosis Int* 1993;3S:218-222.
- Davis SR, McCloud P, Strauss BJG, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995; 21:227-236.
- Ebeling P, Kivisto VA. Physiological importance of dehydroepiandrosterone. *Lancet*;1994: 343:1479-81.
- Spaek RF. Dehydroepiandrosterone a springboard hormone for female sexuality. *Fertil Steril* 2002;77(suppl 4):S10-S25.
- La Rosa JC. Androgens and women's health: genetic and epidemiologic aspects of lipid metabolism. *Am J Med* 1995;98:22S-26S.

# CRIPTORQUIDIA: IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO PRECOZ

Conferencia presentada en el VII curso de Actualización en Endocrinología, Mérida, Noviembre 2003.

**Roald E. Gómez-Pérez**

Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes – Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes; Mérida-Venezuela.

La criptorquidia o testículo anormalmente descendido es la alteración genital más comúnmente observada en el varón recién nacido<sup>1</sup>. Se define al testículo anormalmente descendido como aquel que no se encuentra localizado en la base de la bolsa escrotal<sup>2</sup>. La incidencia de esta afectación es de 2,2 a 3,8 % en los recién nacidos a término, manteniéndose en un 0,7 % después del año de vida<sup>3</sup>. El diagnóstico temprano y el manejo del testículo anormalmente descendido son necesarios para prevenir la infertilidad y hacer la detección temprana del cáncer de testículo. A los seis meses de edad los pacientes con testículos no descendidos deberían ser evaluados por un médico especialista en el área, quien debe tomar la decisión de iniciar tratamiento. La terapia debería realizarse entre los seis meses y los dos años de vida, y consiste en tratamiento médico o quirúrgico. El éxito del tratamiento depende de la posición en que se encuentre el testículo en el momento del diagnóstico y de la corrección temprana.

## DEFINICIÓN Y CONCEPTOS BÁSICOS

El criterio para definir la posición testicular en niños no está claramente definido<sup>1,2</sup>. Así, se considera criptorquidia cuando el testículo no está localizado en la bolsa escrotal. En 1964, Scorer<sup>3</sup> define al testículo normalmente descendido como aquel ubicado a 4 cm por debajo del pubis, aunque la distancia medida en la mayoría de los niños es de 5 a 8 cm. Recientemente, se busca una definición más cualitativa, designándolo clínicamente como el testículo que es visible y palpable en la base de la bolsa escrotal, sin necesidad de manipulación por el observador<sup>1,2</sup>.

Testículo retráctil es el testículo que permanece en la bolsa escrotal hasta que el reflejo cremastérico es estimulado; una vez que cesa el estímulo, el testículo

desciende nuevamente. Normalmente las bolsas escrotales están bien desarrolladas y son simétricas, el testículo es de volumen y consistencia normal. Este tipo de testículo se considera como una variante normal y no debe ser tratado a menos que esté asociado con alguna alteración mecánica, llámese hernia inguinal u otra anomalía<sup>4</sup>.

El testículo deslizante es aquel que se logra llevar a la bolsa escrotal con maniobras especiales pero asciende nuevamente una vez liberado. En vista que este testículo permanece el mayor tiempo a nivel inguinal, se debe considerar como un testículo criptorquídico y debe ser corregido<sup>5,6</sup>.

Otra variante de posición testicular es el re-ascenso testicular o criptorquidia adquirida, el cual es definido como un testículo escrotal en el momento del nacimiento, pero que posteriormente no se mantiene en esta posición. En esta definición se pueden incluir los testículos que permanecen altos después de la orquidopexia<sup>3</sup>.

Una vez definida clínicamente la criptorquidia, podemos clasificarla de acuerdo a la ubicación del testículo en el canal inguinal. Cuando el testículo está ubicado en el tercio inferior del canal inguinal corresponde a criptorquidia grado I, cuando se encuentra en el tercio medio es grado II y en el tercio superior es grado III. Si el testículo no se palpa a nivel inguinal se considerará una criptorquidia intraabdominal o grado IV. Se sospecha una anorquia unilateral en el recién nacido cuando existe un testículo contralateral con un volumen compensador mayor de 3 ml<sup>7,8</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la criptorquidia oscila entre 2,2 a 3,8 % en niños nacidos a término, observándose más frecuentemente la criptorquidia unilateral, en un 70 % aproximadamente. El descenso espontáneo de

Recibido: Junio 2003; Aceptado: Octubre 2003

**Dirigir correspondencia a:** Dr. Roald E. Gómez Pérez: Profesor Asistente de la U.L.A.; Adjunto a la Unidad de Endocrinología. Unidad de Endocrinología-I.A.H.U.L.A. Mérida-Venezuela. e-mail: roaldg@hotmail.com

estos testículos criptorquídicos ocurre en un 50 a 70 % de los casos, usualmente en el primer trimestre de nacido<sup>4</sup>. Scorer<sup>3</sup> observó que un tercio de los testículos que descendían espontáneamente, fallaban en alcanzar la posición adecuada a nivel de la base del escroto, particularmente aquellos testículos que descendían posterior al mes de vida. El descenso espontáneo de los testículos ubicados en el tercio superior del canal inguinal y aquellos asociados a bolsas escrotales hipoplásicas es poco probable<sup>9</sup>. La incidencia de criptorquidia posterior a los tres meses es 0.7 % y así se mantiene en la vida adulta; sin embargo, Ghirri<sup>10</sup> y colaboradores, detectaron una incidencia aumentada (hasta 1.3 %) posterior al año de vida. En el Servicio de Endocrinología del I.A.H.U.L.A. se han registrado de 50 a 60 casos por año, en el último quinquenio.

En relación a los neonatos prematuros, se observa en ellos una tasa más alta de criptorquidia, aproximadamente entre 20 a 30 %, con un descenso espontáneo entre el 80 a 90 % de los casos, el cual puede ocurrir, hasta después del primer año de edad.

### DAÑO TESTICULAR OCASIONADO POR LA CRIPTORQUIDIA

Existen tres mecanismos involucrados en la patogenia del daño testicular ocasionado por la criptorquidia<sup>11</sup>:

1. Anomalía testicular primaria. Los testículos criptorquídicos son disgenéticos, lo cual condiciona una alteración funcional del mismo. Un individuo con una criptorquidia unilateral, puede tener un testículo contralateral, normalmente descendido pero genéticamente disgenético, por lo cual, a pesar de que curse con números normales de espermatogonias, esas células tienen un contenido de ADN anómalo y su maduración será defectuosa<sup>12</sup>.
2. Estado de hipogonadismo hipogonadotrópico transitorio. Los pacientes criptorquídicos no presentan el incremento de las gonadotropinas que ocurre normalmente entre los 60 y 90 días después del nacimiento; este déficit de hormona luteinizante puede causar una involución de las células de Leydig. El subsecuente déficit de andrógenos puede condicionar una alteración en la maduración de los gonadocitos.
3. Temperatura incrementada. La diferencia de temperatura entre el lecho escrotal y la cavidad abdominal es de un grado centígrado. En estudios experimentales se ha observado que ese aumento de temperatura puede alterar el desarrollo del testículo, específicamente el diámetro tubular, el cual depende principalmente de la maduración de las células de Sertoli.

### HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS EN TESTÍCULOS CRIPTORQUÍDICOS

Basándose en el índice de fertilidad testicular y en el diámetro tubular medio de los túbulos seminíferos, los testículos criptorquídicos **en niños** se pueden clasificar en tres grupos<sup>11</sup>:

Tipo I (testículos con ligeras alteraciones). El índice de fertilidad testicular es superior al 50 %, y el diámetro tubular medio es normal o ligeramente disminuido (menos del 10%). Aproximadamente el 31 % de los testículos criptorquídicos corresponden a esta categoría.

Tipo II (testículos con hipoplasia germinal marcada). El índice de fertilidad testicular se encuentra entre 30 y 50 % y el diámetro tubular medio está entre 10 y 30 % por debajo de lo normal. Las espermatogonias están distribuidas irregularmente y son agrupadas simulando lóbulos testiculares. En esta categoría se ubican aproximadamente el 29 % de los testículos criptorquídicos.

Tipo III (testículos con severa hipoplasia germinal). El índice de fertilidad testicular es menor del 30 % y el diámetro tubular medio es 30 % menos de lo normal. Muchas de las espermatogonias son gigantes con núcleos oscuros. Estos testículos frecuentemente contienen túbulos en forma de anillos, megatúbulos (con o sin cuerpos eosinófilos o microlitiasis). El intersticio testicular es amplio y edematoso. Esta categoría compromete el 40 % de los testículos criptorquídicos.

En la **pubertad** y en el **adulto** la mayoría de los testículos criptorquídicos tienen anormalidades en todas las estructuras del testículo. Los túbulos seminíferos tienen diámetros disminuidos y espermatogénesis deficiente. Las alteraciones más frecuentemente observadas son: túbulos con solo células de Sertoli y espermatogonias, túbulos con solo células de Sertoli (disgenéticos), esclerosis tubular y atrofia tubular mixta. La lámina propia tiene pocas fibras elásticas y un incremento de fibras colágenas. Además, pueden observarse áreas de hiperplasia de células de Leydig<sup>11</sup>. En los testículos criptorquídicos, además de las alteraciones estructurales también se observa una alteración de la función de sus células. Regadera<sup>13</sup> y cols detectaron una disminución de la testosterona marcada por inmunohistoquímica en células de Leydig de testículos criptorquídicos. El retardo en la corrección del testículo mal descendido causa mayor alteración en su estructura y función.

### INFERTILIDAD Y CRIPTORQUIDIA

Los hombres con historia de criptorquidia uni o bilateral tienen alteraciones en la calidad del semen, disminuyen la concentración y la motilidad y se altera la morfología del espermatozoide, lo cual

compromete la fertilidad. En un estudio realizado por Gómez y cols<sup>14</sup>, en un grupo de 44 adultos con antecedentes de criptorquidia, se observó que un 45,5 % de los varones presentaron una concentración espermática normal, el 43,2 % cursaron con oligozoospermia severa (menor de 10 millones / ml) y el 11,4 % presentaron oligozoospermia moderada (entre 10 –20 millones / ml). Si la fertilidad se estima en función de la paternidad, siendo del 85% en la población general, se observa que en los varones con criptorquidia unilateral sometidos a orquidopexia esta es del 65-80% y se reduce al 50 – 60 % en aquellos sometidos a orquidopexia bilateral<sup>8</sup>.

### **MALIGNIDAD Y CRIPTORQUIDIA**

El testículo criptorquídico tiene un potencial degenerativo superior al testículo normalmente descendido, estimándose un riesgo de malignidad entre 5 – 10 % sobre la población normal<sup>15</sup>. El desarrollo tumoral es más frecuente en los testículos que han permanecido más tiempo fuera de la bolsa escrotal. Sin embargo, no está demostrado que la intervención precoz reduzca el riesgo degenerativo aunque un testículo descendido hasta la bolsa escrotal es más fácil de evaluar y se puede detectar una alteración estructural precozmente<sup>16</sup>.

### **TRATAMIENTO DE LA CRIPTORQUIDIA**

Existen dos alternativas para el tratamiento de la criptorquidia, la médica y la quirúrgica. Algunos investigadores recomiendan la orquidopexia como el tratamiento de elección entre los 6 y 12 meses de edad<sup>8</sup>; otros consideran que debe realizarse entre el primer y tercer año de vida<sup>17,18</sup>. El tratamiento quirúrgico es la primera opción cuando existe un factor mecánico que impide el descenso testicular (hernia inguinal concomitante) y para las criptorquidias grado III y IV. En el caso del testículo intraabdominal, la tendencia actual es a realizar la laparotomía diagnóstica, con la recomendación de practicar la orquidopexia en el mismo acto quirúrgico. En relación con la edad ideal para esta modalidad terapéutica, la mayoría de los investigadores recomiendan realizarla en el primer año de vida<sup>19,20</sup>.

La criptorquidia grado I y II inicialmente debe ser tratada farmacológicamente. En relación con el tratamiento médico de la criptorquidia, se ha utilizado la gonadotropina coriónica humana (GCh), análogos de hormona liberadora de gonadotropinas (LH-RH) y gonadotropina menopáusica humana (GMh), o terapias combinadas con esos medicamentos. Esposito<sup>17</sup> y cols compararon cinco modalidades de tratamiento, donde se incluían GCh,

LH-RH, GMh, solas o combinadas, la mejor respuesta se obtuvo en niños con criptorquidia unilateral (38,2 %) y la respuesta con GCh sola fue del 34,5 % y con LH-RH sola del 25,9 %.

Nuestra experiencia es exclusivamente con GCh en vista de que es un tratamiento accesible y de menor costo. Las dosis utilizadas son las recomendadas por la Organización Mundial de la Salud: 250 UI en niños menores de dos años; 500 UI para niños entre 2 y 4 años y 1000 UI en niños mayores de 4 años, administrada dos veces por semana hasta completar 10 dosis; la respuesta observada ha sido de un 40 % de éxito, donde el 72 % correspondió a criptorquidias grado I<sup>18</sup>.

### **CONCLUSIÓN**

La criptorquidia es una de las alteraciones más frecuentes de los genitales externos del varón, que compromete la capacidad funcional del testículo y crea un riesgo para la función reproductiva, la cual esta relacionada con el tiempo de permanencia del testículo fuera de la bolsa escrotal. Además, el testículo mal descendido es susceptible a la degeneración maligna, razones por las cuales debe tratarse en los primeros años de vida del niño.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Whitaker R. Undescended testis-the need for a standard classification. *Br J Urol* 1992; 70: 1-6.
2. Kaplan G. Nomenclature of cryptorchidism. *Eur J Pediatr* 1993; 152: S17-19.
3. Scorer CG. The descent of the testis. *Arch Dis Child* 1964; 39: 330-332.
4. Spencer J, González R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol* 2003; 170: 2396-2401.
5. Hadziselimovic F, Herzog B, Buser M. Development of cryptorchid testes. *Eur J Pediatr* 1987; 146: S8-12.
6. Lais A, Caterino S, Talamo M, Nahom A, Bagolan P, Ferro F. The gliding testis minor degree of true undescended testis? *Eur J Pediatr* 1993; 152: S20-22.
7. Beltrán F. Testículo no descendido. En: Chavarría C eds. *Temas de pediatría. Endocrinología*. México: McGraw-Hill interamericana; 1998: 113-124.
8. Yturriaga R, Pérez-Caballero C. Criptorquidia. En: Pombo eds. *Tratado de endocrinología pediátrica*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002: 812-820.
9. John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group. Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8. *Arch Dis Child* 1992; 67: 892-899.
10. Ghirri P, Ciulli C, Vuerich M, Cuttano A, Faraoni M, Guerrini L, Spinelli C, Tognetti S, Boldrini A. Incidence at birth and natural history of cryptorchidism: a study

- of 10.730 consecutive male infants. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 709-715.
11. Nistal M, Paniagua R. Non-neoplastic diseases of the testis. In: Maclennan G, Martin I, Bostwick DG eds. *Pathology for urologists*. St. Louis: Mosby Inc;2003: 457-565.
  12. Codesal J, Paniagua R, Queizán A. Cytophotometric DNA quantification in human spermatogonia of cryptorchid testes. *J Urol* 1993; 149: 382-385.
  13. Regadera J, Codesal J, Paniagua R, González-Peramato P, Nistal M. Immunohistochemical and quantitative study of interstitial and intratubular Leydig cells in normal men, cryptorchidism and Klinefelter's syndrome. *J pathol* 1991; 164: 299-306.
  14. Gómez-Pérez R, Osuna A, Arata Bellabarba G. Surgical vs untreated cryptorchidism: effects on fertility. *Arch Androl* 2004; 50:1-4.
  15. Pinczowski D, McLaughlin JK, Lackgren G, Adami HO, Persson I. Occurrence of testicular cancer in patients operated on for cryptorchidism and inguinal hernia. *J Urol* 1991; 146: 1291-1294.
  16. Swedlow AJ, Higgins CD, Pike MC. Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. *BMJ* 1997; 314: 1507-1511.
  17. Esposito C, De-Lucia A, Palmieri A, Centoze A, Damiano R, Savanelli A, Valerio G, Settini A. Comparison of five different hormonal treatment protocols for children with cryptorchidism. *Scand J Urol Nephrol*. 2003; 37: 246-249.
  18. Osuna J, Arata de Bellabarba G, Temponi A, Osuna A, Marín C. Cryptorchidism: treatment with human chorionic gonadotropin a venezuelan experience. *Arch Androl* 1997; 39: 229-235.
  19. Canavese F, Cortese MG, Magro P, Lonati L, Teruzzi E, De Sanctis C, Lalla R. Cryptorchidism: medical and surgical treatment in the first year of life. *Pediatr Surg Int* 1998; 14: 2-5.
  20. Canavese F, Lalla R, Linari A, Cortese MG, Gennari F, Hadziselimovic F. Surgical treatment of cryptorchidism. *Eur J Pediatr* 1993; 152: S43-44.

# DIABETES TIPO 2 EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. EXPERIENCIA DE LA UNIDAD DE DIABETES DEL HOSPITAL DE NIÑOS “J. M. DE LOS RÍOS”

*Joalice Villalobos, Wilfredo Hernández, Nora Maulino, Loida Gáffaro de Valera, Matilde García de Blanco, Gisela Merino, Marvelys Pérez, Gaby Bracho, Marisol Bolívar*

Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños “J. M. de los Ríos”. Caracas. Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la frecuencia de presentación, características y evolución de la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes atendidos en la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños “J. M. de Los Ríos”.

**Métodos:** Se revisaron los registros de 411 pacientes diabéticos atendidos desde Enero de 1987 hasta el primer cuatrimestre del año 2003, 16 reunieron criterios de diabetes tipo 2.

**Resultados:** Se observó un aumento de la frecuencia de diabetes tipo 2 de 1-2% en el primer cuatrienio a 7.3% en el último. El sexo predominante fue el femenino (62.5%); un alto porcentaje (37.5%) tenía menos de 10 años de edad; el 37.5% se encontraba en Tanner II-IV de desarrollo puberal, y un porcentaje igual eran prepuberales; el 68.8% tuvo un peso normal al nacer; todos tenían antecedentes familiares de diabetes tipo 2; el 50% consultó por hallazgo incidental de hiperglicemia en ayunas; el 37.5% estaban asintomáticos al momento del diagnóstico; el 31.3% tenía acantosis y el 50% presentó exceso de peso. El 56,25% no requirió tratamiento farmacológico.

**Conclusión:** La diabetes tipo 2 en niños y adolescentes es una entidad cada vez más frecuente en nuestra Unidad de Diabetes, lo que nos debe alertar a tenerla presente para así hacer diagnósticos precoces, y más importante aún, intervenir en la prevención de la misma.

**Palabras claves:** Niños, diabetes tipo 2, obesidad, acantosis

## ABSTRACT

**Objective:** The goal of this study, was to assess the frequency, characteristics and evolution of type 2 diabetes in children and adolescents of the Endocrinology Department of “J. M. de Los Ríos” Children’s Hospital, Diabetes Unit.

**Methods:** From 411 patients that were attended since January 1987 to April 2003, 16 accomplished the inclusion criteria.

**Results:** During the study, we found an increased frequency of type 2 diabetes from 1-2% to 7.3% in the last four-year period. Female sex was predominant (62.5%); a high percentage (37.5%) of the patients were less than ten years old; 37.5% had a pubertal development in Tanner II-IV, and the same number was prepubertal. Most of them, had normal weight at birth. All patients had a family history of type 2 diabetes in first- or second-degree relatives. Fifty percent consulted due to an incidental finding of fasting hyperglycemia; Thirty seven percent (37.5%) were asymptomatic at the diagnosis; Thirty one percent (31.3%) had acanthosis and 50% were overweight or obese. The majority of patients did not need pharmacologic treatment.

**Conclusion:** Type 2 diabetes in children and adolescents is increasing in our Diabetes Unit. We have to be alert to do prevention in high-risk groups, encouraging them to make lifestyle changes and an early diagnosis.

**Key words:** Children, type 2 diabetes, obesity, acanthosis.

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes tipo 2 es un alteración metabólica compleja de etiología heterogénea con factores de riesgo ambientales, sociales y de estilo de vida, que

actúan sobre una base de susceptibilidad genética<sup>1</sup>. Históricamente la Diabetes tipo 2 no había sido considerada una enfermedad pediátrica. Desde 1916 los diabetólogos advirtieron que algunos niños

Recibido: Septiembre 2003; Aceptado: Noviembre 2003

**Dirigir correspondencia a:** Dr. Joalice Villalobos: San Bernardino. Av. Vollmer. Hospital de Niños “J. M. de Los Ríos”. Torre de Consulta. Piso 8. Teléfono y Fax: 0212-5740480. e-mail: joalice@cantv.net

diabéticos tenían una variante excesivamente benigna y de evolución lenta de la enfermedad. A partir de 1960 se han descrito en niños y adolescentes varias formas de diabetes no insulino dependiente, inclusive la observada con mayor frecuencia en los adultos, clásicamente llamada Diabetes Mellitus tipo 2<sup>2,3</sup>.

Hasta hace poco, la Diabetes tipo 1 mediada por mecanismos inmunes era el único tipo de diabetes considerada prevalente entre los niños y solo el 1-3% eran portadores de diabetes tipo 2 u otras raras formas de diabetes. Reportes recientes indican que 4-45% de los niños recién diagnosticados tienen diabetes mediada por mecanismos no inmunes. La variación en los porcentajes reportados parece depender de la raza y las estrategias de muestreo, correspondiendo la mayoría a diabetes tipo 2<sup>1-8</sup>.

A nivel mundial existe la tendencia al aumento de los casos de Diabetes Mellitus tipo 2 en niños, principalmente en adolescentes<sup>2,3,7</sup>, con mayor proporción en grupos étnicos minoritarios, algunos de ellos con alta prevalencia de diabetes (ej. Hispanoamericanos, Nativoamericanos, Asiaticoamericanos, Afroamericanos, nativos de Isla Pacífica)<sup>4,6,8-10</sup>.

El objetivo de realizar este trabajo es evaluar la frecuencia de presentación de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes atendidos en la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos" de Caracas, así como las características y evolución de los mismos.

## MÉTODOS

Se revisaron los registros e historias clínicas de 411 pacientes ingresados en la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños "J. M. de los Ríos" desde Enero de 1987 hasta el primer cuatrimestre del año 2003.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con el diagnóstico de diabetes, basado en medición de glicemia en ayunas o curva de tolerancia glucosada, reconfirmada por una segunda medición<sup>9</sup>, quienes en su evolución no requirieron el uso de insulina para sobrevivir o evitar la cetosis, independientemente de que la requirieran o no para su control, y que presentaran una o más de las siguientes características:

- Antecedentes familiares de diabetes tipo 2 en primero o segundo grado o antecedente de diabetes gestacional materna.
- Sobrepeso u obesidad. Se consideró obeso a todo paciente con índice de masa corporal mayor o igual al percentil 97 en las tablas de FUNDACREDESA<sup>11</sup>, y con sobrepeso entre el percentil 90 y 97.

- Signos de resistencia insulínica o condiciones asociadas a ella.
- Insulina basal pretratamiento normal o alta.
- Péptido C basal pretratamiento normal.

Fueron excluidos los pacientes portadores de Lipodistrofia Congénita, de síndromes genéticos que cursan con diabetes, de enfermedad pancreática exocrina y de otra endocrinopatía.

Todos los pacientes tuvieron un control regular en la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños "J. M. de los Ríos" durante un tiempo promedio de  $2.7 \pm 3.4$  años con un mínimo de 0.3 y un máximo de 12 años. Sólo un paciente tenía menos de un año de evolución con la diabetes. Los pacientes cumplieron el plan de alimentación indicado por el Departamento de Dietética del Hospital, calculado según sus requerimientos por el método de Holliday o por la fórmula recomendada por la OMS, según peso y sexo<sup>12</sup>. Igualmente, les fue indicado un plan regular de ejercicios.

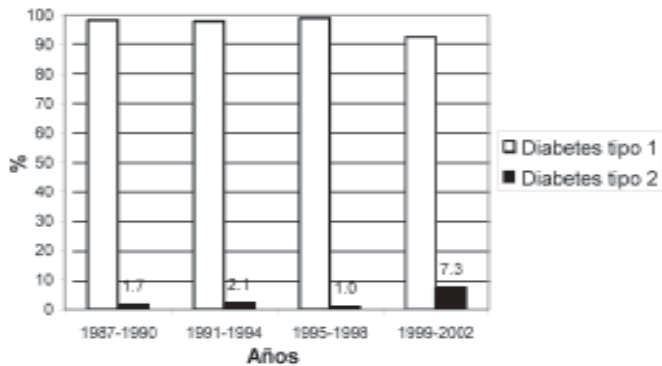
En cada paciente se determinó: edad de diagnóstico, sexo, antecedentes familiares de diabetes tipo 2, peso al nacer, motivo de consulta, síntomas al ingreso, tiempo de evolución de los síntomas antes del diagnóstico, presencia de cetoacidosis, factores desencadenantes, presencia o no de acantosis u otros signos de resistencia insulínica, índice de masa corporal (IMC), estadio puberal según escala de Tanner, exámenes de laboratorio realizados, tratamiento, evolución y complicaciones.

En los pacientes en quienes se determinó valores de insulina basal, ésta fue procesada por radioinmunoensayo hasta el año 2000, posteriormente se utilizó inmunoensayo con marcador quimioluminiscente en INMULITE. Al momento de cambiar el método de ensayo se comprobó que los resultados fueran equivalentes. En aquellos en quienes se determinó péptido C, éste fue procesado fuera de la institución y no se especificó en la historia clínica el método empleado.

Los resultados fueron expresados en números absolutos y porcentajes. Para el análisis comparativo de grupo se aplicó la prueba chi cuadrado, siendo la diferencia estadísticamente significativa cuando  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

De los 411 pacientes que ingresaron a la consulta de Diabetes, 16 (3,9%) cumplieron los criterios de inclusión para diabetes tipo 2; de éstos, 10 (62,5%) pertenecían al sexo femenino y 6 (37,5%) al sexo masculino. Ninguno de los pacientes tuvo una presentación o historia familiar característica de diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of Youth); tampoco tenían antecedentes de uso de drogas inductoras de diabetes.



**Figura 1.**  
Distribución de los pacientes según tipo de diabetes y año de diagnóstico, \* $p < 0,05$

Al dividirse en cuatrienios el período estudiado, se encontró que la frecuencia de diabetes tipo 2 fue variable: de 1987 a 1990, fue de un paciente (1,7%); de 1991 a 1994, 2 (2,1%); de 1995 a 1998, 1 (1%) y de 1999 a 2002 aumenta a 10 pacientes (7,3%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). No fueron incluidos 2 pacientes que ingresaron a la consulta en el primer cuatrimestre del año 2003 (Figura 1).

La edad al momento del diagnóstico, tuvo una media de  $11 \pm 3,3$  años, con un rango de 5,5 a 16,7 años. Al distribuir la muestra según el grupo etario encontramos que 6 (37,5%), tenía de 5 a 9 años; 9 (56,25%), 10 a 14 años y 1 (6,25%), 15 a 19 años.

En cuanto al desarrollo sexual, 6 (37,5%) eran prepuberales (Tanner I), 6 (37,5%) se encontraban en la evolución de su pubertad (Tanner II-IV), y 4 (25%) habían finalizado su pubertad (Tanner V).

Al investigar el peso al nacer observamos que 2 pacientes (12,5%), pesaron  $< 2,5$ kg; 10 (62,5%) de 2,5kg hasta  $< 4$ kg y 3 (18,8%)  $\geq 4$ kg. Un paciente no tenía registrado en la historia, el peso al nacer.

Todos los pacientes tenían antecedentes familiares de diabetes tipo 2; 6 (37,5%) en primer grado, 9 (56,25%) en segundo grado y 1 (6,25%) los tenía tanto en primero como en segundo grado. En 6 (37,5%) de ellos al menos uno de los padres era portador de la enfermedad y en 2 (12,5%) ambos padres estaban afectados.

El motivo de consulta más frecuente fue hiperglicemia en ayunas aislada, realizada como rutina sin sospecha clínica, lo cual se presentó en 8 (50%) de los pacientes, 2 (12,5%) consultaron por la tríada característica de polidipsia, poliuria y pérdida de peso, 3 (18,75%) por exceso de peso y en el resto, 3 (18,75%), fue un hallazgo durante la evaluación por causas inespecíficas.

En lo referente a la sintomatología al momento del diagnóstico, en 6 (37,5%) no se encontró ningún

síntoma, 5 (31,25%) presentaron la tríada característica, 3 (18,75%) tuvieron alguno de los síntomas de la tríada característica y 2 (12,5%) se presentaron con síntomas inespecíficos como mareos y vómitos. Ninguno presentó cetoacidosis. El tiempo de evolución de los síntomas en los 10 pacientes que los presentaron fue variable: menor de tres meses en 5 (50%), de tres a seis meses en 4 (40%) y mayor de seis meses en sólo 1 paciente (10%).

A la exploración física se encontró acantosis en 5 (31,3%) de los pacientes y exceso de peso en 8 (50%), de los cuales 4 (50%) tuvieron un índice de masa corporal (IMC) entre el percentil 90 y 97 y el resto  $\geq 97$ .

En la búsqueda de factores desencadenantes, 4 (25%) tuvieron un proceso infeccioso, y 2 (12,5%) se diagnosticaron durante la realización de exámenes de rutina preoperatoria.

Los marcadores inmunológicos solo fueron realizados en cuatro pacientes, por no contar con recursos económicos, ni ninguna institución pública en nuestro país que realice este tipo de estudios. En tres se practicó determinación de anticuerpos anti-isletos pancreáticos, anti-insulina y anti-GAD; todos tuvieron los anticuerpos anti-GAD negativos, dos tuvieron los anti-insulina positivos y uno tuvo los anti-isletos positivos. En el otro se realizó solo anticuerpos anti-insulina, los cuales resultaron negativos.

La insulina basal fue realizada en 9 pacientes con valores que oscilaron entre 4,5 y 45  $\mu$ UI/ml, el péptido C solo fue practicado en dos pacientes, cuyos valores fueron 1,6 y 1,3 ng/ml.

El tratamiento inicial fue: exclusivamente el plan de alimentación en 9 (56,25%) de los pacientes, plan de alimentación más insulina en 5 (31,25%), y plan de alimentación más metformina en 2 (12,5%). Para el momento de su última consulta realizada, el tratamiento era plan de alimentación en 9 (56,25%), plan de alimentación más insulina en 2 (12,5%), plan de alimentación más metformina en 4 (25%), y plan de alimentación más metformina e insulina en 1 paciente (6,25%).

Cuando se utilizó insulina como tratamiento (regular y NPH), las dosis totales diarias oscilaron entre 0,04 y 0,35 Ud/kg./día.

Cuando se utilizó metformina como tratamiento (tabletas de 500mg) las dosis se iniciaron en 500 mg/día con aumentos progresivos hasta 500 mg TID.

Todos los pacientes evolucionaron satisfactoriamente y no presentaron síntomas de complicaciones. Sin embargo, en todos los pacientes no fue evaluada la presencia de complicaciones en fase preclínica.



## DISCUSIÓN

A pesar que desde hace más de cincuenta años se comenzó a hablar que la diabetes tipo 1 no es la única que afecta a niños, es en los últimos años cuando crece la preocupación acerca de la presencia cada vez más frecuente de diabetes tipo 2 en la población pediátrica.

Una explicación para la emergencia de la diabetes tipo 2 en niños es el incremento de la obesidad y la disminución de la actividad física<sup>1,4,7,13,14</sup>, lo cual es un fenómeno mundial en virtud de los cambios en el estilo de vida de la población con el advenimiento de los avances tecnológicos y la popularidad de la comida rápida.

En nuestro país no existen hasta la fecha reportes acerca de la incidencia y características de la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes. Siendo el Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños "J. M. de los Ríos" un centro de referencia nacional, utilizamos los registros e historias clínicas de la Consulta de Diabetes para explorar este tema.

Desde 1987 hasta la actualidad encontramos que ingresaron a la consulta 16 pacientes con características de diabetes tipo 2, lo que representa una frecuencia de 3,9% en todo el período. Sin embargo, al comparar la misma por cuatrienios, observamos un aumento de 1,7% en el primer cuatrienio a 7,3% en el último de ellos, siendo ésta diferencia estadísticamente significativa y coincidiendo con el 4-45% reportado en la literatura<sup>1,2,3,8,15</sup>.

Las poblaciones con incidencias más altas pertenecen a grupos étnicos minoritarios en Norteamérica, como son los indios Pima, afroamericanos e hispanos residentes en Estados Unidos y Canadá<sup>2,3,6,8,10,15,16</sup>. Los indios Pima tienen la prevalencia más alta corroborada del mundo<sup>2</sup>. Sin embargo, el factor racial no constituye un riesgo en nuestro país, donde la población es predominantemente mestiza.

La mayoría de los estudios en niños con diabetes tipo 2 indican una mayor frecuencia en mujeres que en varones, con una relación de 1,6:1 a 3:1, siendo el sexo femenino un factor predisponente para algunos autores<sup>1,3,5,8,15</sup>. En nuestra serie el 62,5% correspondió al sexo femenino, lo que representa una relación 1,5:1.

Los niños con diabetes tipo 2 son generalmente diagnosticados después de los 10 años de edad y durante la pubertad. El promedio de edad de diagnóstico en las series publicadas es entre 12 y 16 años. El paciente más joven que ha sido descrito es un indio pima de 4 años. Mientras se incrementa la prevalencia de sobrepeso en la infancia, se espera que se diagnostique la diabetes tipo 2 a edades más

tempranas<sup>1,3,5,8,15</sup>. En nuestros pacientes la edad al momento del diagnóstico, tuvo una media de  $11 \pm 3,3$ , siendo el paciente más joven de 5,5 años. Llama la atención el alto porcentaje de pacientes menores de 10 años (37,5%). Un menor porcentaje de pacientes se encontró en el grupo de 15 a 19 años, sin embargo esto puede ser consecuencia de que a estas edades algunos pacientes comienzan a consultar en hospitales que atienden adultos, en lugar de acudir al nuestro, que es un Hospital que atiende sólo niños y adolescentes.

Existe una relación temporal entre la pubertad y la aparición de diabetes no insulino dependiente, que quizás refleje la resistencia relativa a la insulina observada durante esta etapa<sup>2,8,10</sup>. En presencia de una función normal de la célula  $\beta$ , la insulinoresistencia relacionada a la pubertad es compensada con un aumento en la secreción de insulina<sup>1</sup>, pero en la diabetes tipo 2 esta compensación está alterada, variando desde resistencia insulínica predominante con deficiencia insulínica relativa hasta un defecto en la secreción insulínica predominante con resistencia insulínica<sup>9,10</sup>. En nuestro estudio, el 37,5% de los pacientes se encontraban en pleno desarrollo puberal, sin embargo un porcentaje igual eran prepuberales.

Tanto el bajo peso al nacer, como la macrosomía, han sido asociados con riesgo incrementado para desarrollar obesidad y diabetes tipo 2<sup>1-3,15,17</sup>. En nuestra serie el mayor porcentaje (62,5%) tuvo peso normal al nacer.

En cuanto a los antecedentes, se describe que entre el 74-100% de los pacientes tienen una historia familiar de diabetes tipo 2, a menudo con múltiples miembros de la familia afectados en más de una generación, y 15-80% de los pacientes tienen al menos un padre con diabetes<sup>1-3,5-8,10,18,19</sup>. Todos nuestros pacientes tenían antecedentes familiares de diabetes tipo 2 en primer, segundo o ambos grados, en 37,5% de ellos al menos uno de los padres era portador de la enfermedad. Un estudio realizado en niños afroamericanos sanos demostró que la historia familiar de diabetes tipo 2 es un factor de riesgo de resistencia insulínica de aparición tan precoz como en la primera década de la vida<sup>20</sup>.

La presentación clínica varía en un amplio rango, desde severas manifestaciones de deficiencia de insulina, incluso cetoacidosis diabética, a hiperglicemia leve incidental<sup>3,4,7,21</sup>. Es posible un largo período asintomático parecido a lo que sucede con los adultos. En diversos estudios casi todos los pacientes estaban asintomáticos para la fecha del diagnóstico y consultaron por haberse detectado en ellos, de manera accidental, glucosuria o

hiperglicemia<sup>2,5</sup>. En nuestro estudio el motivo de consulta más frecuente fue el hallazgo incidental de hiperglicemia aislada (50%), solo 12,5% consultó por alguno de los síntomas característicos de diabetes. Al realizar la anamnesis el 37,5% de los pacientes eran asintomáticos al momento del diagnóstico. Ninguno se presentó con cetoacidosis.

Cabe destacar que a pesar de que solo a cuatro pacientes se les pudo practicar marcadores autoinmunitarios, los cuales clásicamente han sido considerados característicos de diabetes tipo 1, en dos de ellos, algunos fueron positivos. La presencia de marcadores autoinmunitarios no descarta la posibilidad de diabetes tipo 2; se ha descrito que 3 a 27% de los adultos con dicha forma de diabetes tienen anticuerpos contra células insulares<sup>2,4</sup>; Hathout y cols. describen una cohorte de 48 niños, la mayoría hispanos, con diabetes tipo 2 de los cuales 8,1% tuvo anticuerpos anti islotes positivos, 30,3% tuvo anticuerpos anti GAD positivos y 34,8% mostró anticuerpos antiinsulina positivos<sup>18</sup>.

Las características clásicamente consideradas propias de la diabetes tipo 2 son el exceso de peso y la acantosis<sup>1,6,7,10</sup>. La Acantosis Nigricans es un trastorno dermatológico que incluye hiperpigmentación con engrosamiento cutáneo en zonas de flexión o aposición y es considerada la manifestación cutánea típica de resistencia insulínica<sup>2</sup>. La incidencia de acantosis ha sido reportada en 25-95%. En las series publicadas la mayoría de los niños con diabetes tipo 2 tienen sobrepeso o son obesos al momento del diagnóstico en un porcentaje que oscila entre 50 y 95%<sup>1-5,7,8,10,18,19</sup>. En nuestra cohorte, la presencia de estas características estuvo en relación a las previamente publicadas, 31,3% para la acantosis y 50% para obesidad y sobrepeso.

El tratamiento inicial de la diabetes tipo 2 varía dependiendo de la presentación clínica<sup>1,7</sup>. No existe consenso acerca de cuál es la terapia ideal, la reportada depende de la experiencia particular e incluso puede variar según la evolución de la enfermedad.

Aunque la insulina es la única droga aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de diabetes en niños, la mayoría de los diabetólogos pediatras utilizan agentes orales para tratar niños con diabetes tipo 2, siendo el más utilizado la metformina<sup>1,22,23</sup>, la cual ha mostrado ser segura y efectiva en estos pacientes<sup>24</sup>.

La heterogeneidad de la respuesta al tratamiento puede depender de la variación en la capacidad secretora de insulina y el grado de resistencia a la misma que exista entre un paciente y otro. Castells<sup>22</sup>

demostró en un grupo de 35 pacientes afroamericanos, que los que requirieron insulina para su control tenían una forma más severa de disfunción de la célula b pancreática.

En 56,25% de nuestros pacientes el tratamiento inicial y el sucesivo se basó exclusivamente en el plan de alimentación, lo que contrasta con estudios previos que reportan que la mayoría requiere tratamiento médico en algún momento<sup>7</sup>. El uso de insulina fue inicialmente indicado en 31,25% de los pacientes, disminuyendo a 12,5% en controles sucesivos; lo contrario ocurrió con el uso de metformina, utilizándose inicialmente en 12,5% de ellos, para luego ser indicado en 25%.

Diversos autores mencionan que al momento del diagnóstico, y debido a la superposición de características clínicas, muchos pacientes con diabetes tipo 2 son clasificados como diabéticos tipo 1, y es la evolución posterior la que va a dictar la pauta para clasificar adecuadamente el tipo de diabetes<sup>1</sup>. En nuestros pacientes las características clínicas de presentación, los antecedentes y la evolución posterior son los elementos predominantes para apoyar el diagnóstico de diabetes tipo 2 y aunque la muestra es pequeña, es representativa del incremento de este tipo de diabetes en los pacientes controlados en nuestra Unidad.

El inicio en edades tempranas de diabetes tipo 2 en los últimos años, se ha convertido en un problema cada vez más frecuente, donde la obesidad juega un papel relevante. Tomando en cuenta el riesgo de complicaciones microvasculares asociadas a diabetes tipo 2, relacionadas directamente con el tiempo de evolución de la misma, podemos imaginar lo que significa la presentación de esta enfermedad en edades pediátricas, por lo cual primero debemos pensar en que el problema existe, para así dirigir nuestros esfuerzos en detectar los factores de riesgo e intervenir fundamentalmente en la prevención. Es fundamental transmitir a la población la importancia que tiene evitar el exceso de peso y fomentar el ejercicio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23: 381-89.
2. Glaser NS. Diabetes insulino independiente en niños y adolescentes. *Clinicas Pediátricas de Norteamérica*. 1997; 2: 329-360.
3. Dabelea D, Pettitt D, Jones K, Arslaman S. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 709-729.
4. Ratner F. Diabetes in Children and Adolescents: Areas of Controversy. Consultado el 11 /01/2001. Disponible

- en: <http://www.home.mdconsult.com/das/article/body/jorg=journal&source.html>.
5. Pinhas- Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996; 128: 608- 615.
  6. Kaufman FR. Type 2 diabetes in children and youth. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2003; 4: 33-42.
  7. Darrell Nesmith J. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatrics in Review* 2001; 22: 147-152.
  8. Fagot-Campagna A. Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(Suppl 6): 1395-1402.
  9. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(suppl 1): S5-S20.
  10. Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(Suppl 6): 1385-1394.
  11. López M, Landaeta M, Méndez H, Colmenares R. Índice de Masa Corporal (Peso kg/m<sup>2</sup>). *Arch Venez Puer Ped* 1988; 51(1 y 2): 10-15.
  12. Aliendres O, Alvarez ML, Zarzalejo Z. Manejo nutricional del niño con diabetes mellitus tipo 1. *Nutrición en Pediatría. Centro de Atención Nutricional Infantil Antímamo (CANIA). Caracas, 1999; 449-467.*
  13. Ludwig DS, Ebbeling CB. Type 2 diabetes mellitus in children. Primary care and public health considerations. *JAMA* 2001; 286: 1427-1430.
  14. Young TK, Dean HJ, Flett B, Wood-Steiman P. Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes. *J Pediatr* 2000; 136: 365-369.
  15. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Ríos N, Geiss LS, Valdez R, Beckles GL, Saaddine J, Gregg EW, Williamson DF, Venkat KM. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: An epidemiologic review and public health perspective. *J Pediatr* 2000; 136: 664-672.
  16. Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C, Chen YD, Vadheim CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes care* 1998; 21: 80-86.
  17. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4657-4661.
  18. Hathout EH, Thomas W, El Shahawy M, Nahab F, Mace JW. Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107: 102.
  19. Umpaichitra V, Bastian W, Taha D, Banerji MA, AvRuskin TW, Castells S. C-peptide and glucagon profiles in minority children with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1605-1609.
  20. Danadian K, Balasekaran G, Lewy V, Meza MP, Robertson R, Arslanian SA. Insulin sensitivity in african-american children with and without family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1325-1329.
  21. Valabhji J, Watson M, Cox J, Poulter C, Elwing C, Elkeles RS. Type 2 diabetes presenting as diabetic ketoacidosis in adolescence. *Diabet Med* 2003; 20: 416-417.
  22. Castells S. Management of hyperglycemia in minority children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(Suppl 1): 531-540.
  23. Zuhri-Yafi MI, Brosnan PG, Hardin DS. Treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(suppl 1): 541-546.
  24. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 89-94.

# EFECTOS DEL HÁBITO DE FUMAR SOBRE LA CONCENTRACIÓN DE NOREPINEFRINA, LA PRESIÓN ARTERIAL Y EL PULSO EN HOMBRES JÓVENES.

*Vanessa Villarroel\**, *Carmen Zoraida Molina V\**, *Diego Dávila Spinetti\*\** y *Gabriela Arata-Bellabarba\**

\*Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción, Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

\*\*Instituto de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivo:** Dado que en nuestro medio el hábito de fumar cigarrillo es muy frecuente entre los jóvenes, se determinó el efecto que tiene el mismo sobre la concentración plasmática de norepinefrina (NE), la frecuencia cardiaca y la presión arterial en hombres jóvenes, no obesos.

**Métodos:** Se estudiaron: 40 hombres, entre 20 y 30 años, no obesos (IMC menor de 30Kg/m<sup>2</sup>), con ausencia de endocrinopatías y de patologías cardiovasculares y/o renales. Se catalogó como fumador a la persona que para el momento del estudio estaba fumando más de diez cigarrillos al día.

**Resultados:** El consumo promedio de cigarrillos fue de 33,3 ± 3,1 día; la duración promedio fue de 10,6±0,9 años. En condiciones de reposo, en el 35% de los hombres fumadores la frecuencia cardiaca fue igual o mayor de 85 (latidos/min) a diferencia de los hombres no fumadores en los cuales solo el 5% presentó esta cifra. En el 45% de los hombres fumadores la presión arterial sistólica (PAS) fue igual o mayor de 135 mmHg a diferencia de los hombres no fumadores en los cuales ninguno presentó estas cifras. En los hombres no fumadores, la concentración promedio de NE plasmática fue de 265±23pg/mL, cifra significativamente menor (p<0,001) que la obtenida en los fumadores (381±24pg/mL). En los hombres fumadores la NE se correlacionó positivamente con la PAS (r=0,529;p<0,05) y con la frecuencia cardiaca (r=0,55;p<0,05), mientras que en los no fumadores la NE se correlacionó solo con la frecuencia cardiaca (r=0,54;p<0,05).

**Conclusiones:** Nuestros resultados indican que en hombres jóvenes sanos, no obesos, el hábito de fumar cigarrillos ejerce una fuerte influencia excitatoria sobre la actividad simpática, la cual se acompaña de un aumento en la frecuencia cardiaca y en la presión arterial sistólica.

**Palabras clave:** hombres, hábito de fumar, norepinefrina, pulso, presión arterial.

## ABSTRACT

**Objective:** Smoking is a risk factor for coronary artery disease and frequent habit of middle-age Venezuelans. Therefore, we have studied the effects of smoking on plasma norepinephrine levels, heart rate and arterial pressure in non-obese young individuals.

**Methods:** Forty non-obese (body mass index  $\leq 30$  Kg/m<sup>2</sup>), age range 20 –30 years, current smokers men, with no clinical evidences of cardiovascular or endocrine diseases, were included in the study. Ten or more cigarettes per day were established criteria.

**Results:** Smoking habit was 33.3±3.1 cigarettes per day, for more than 10.6± 0.9 years (means±ES). Resting heart rate was >85 beats/min in 35% of the studied individuals. Only 5% of nonsmokers individuals had a resting heart above 85% beats/min. Systolic arterial pressure was >135 mmHG in 45% of smokers. All nonsmokers had values below this limit. Norepinephrine serum levels were significantly higher in smokers (381±24 pg/mL) vs nonsmokers (265±23 pg/mL; p<0,001). Plasma norepinephrine correlated directly with systolic arterial pressure (r=0.529; p<0.05) and with resting hearth rate (r=0.55;p<0.05), in smokers subjects. In non-smoking individuals, plasma norepinephrine correlated only with resting hearth (r=0.54;p<0.05).

**Conclusions:** Our results indicate that, in non-obese, healthy individuals, smoking has an excitatory influence on the sympathetic nervous system activity. This adverse influence is clinically expressed by an increase in resting hearth rate and higher values of systolic arterial pressure.

**Key words:** men, smoking habit, norepinephrine, heart rate, arterial pressure.

## INTRODUCCIÓN

El hábito de fumar cigarrillos es uno de los principales factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares<sup>1</sup>. Sus efectos incluyen la disminución del colesterol de la lipoproteína de alta densidad

Recibido: Agosto 2003; Aceptado: Octubre 2003

**Dirigir correspondencia a:** Gabriela Arata-Bellabarba. Profesor Titular-ULA. Apartado 42-Mérida-Venezuela. e-mail: arabella@icnet.com.ve

(C-HDL), aumento del colesterol, de los triglicéridos<sup>6,7</sup>, del fibrinógeno plasmático, de la agregación plaquetaria y de los tromboxanos<sup>8,9</sup>. Aunque la disminución del C-HDL y el aumento de los triglicéridos están relacionados con la resistencia a la insulina, el cigarrillo pudiera alterar el mecanismo de acción de la insulina contribuyendo también a la enfermedad cardiovascular<sup>10,11</sup>.

El mecanismo a través del cual el cigarrillo afecta el sistema cardiovascular no puede ser atribuido solamente a sus efectos sobre los lípidos y la coagulación<sup>12</sup>. El endotelio, desempeña un papel fundamental en la producción de radicales libres generando estrés oxidativo al producir un desbalance entre oxidantes y antioxidantes. La disfunción endotelial de las arterias coronarias ha sido demostrada en presencia de los más importantes factores de riesgo tales como dislipidemias, hipertensión, hábito de fumar y diabetes mellitus. Recientemente, Winkelmann y cols<sup>13</sup> demostraron que en fumadores, la hiperinsulinemia va asociada con marcadores de disfunción endotelial y sugieren que una reactividad vascular alterada podría ser el posible mecanismo de asociación entre hábito de fumar y resistencia insulínica. El consumo de tabaco va asociado con una disminución del calibre de los vasos sanguíneos y con un aumento en la presión arterial<sup>14-21</sup>. La mayoría de los efectos farmacológicos que ejerce la nicotina sobre la presión arterial están relacionados con la activación del sistema nervioso simpático<sup>22-27</sup>, sin embargo, Jensen y cols<sup>28</sup> observaron que en jóvenes fumadores los niveles de norepinefrina (NE) plasmática no fueron diferentes de los no fumadores de la misma edad mientras que en los hombres mayores, fumadores, la concentración de NE fue mas elevada. Otros autores<sup>23</sup> en cambio, han reportado que aún en jóvenes el cigarrillo estimula la actividad simpática. También se ha observado que la cesación del hábito de fumar va asociado con un beneficio inmediato sobre los índices cardiovasculares<sup>29</sup>. Dado que en nuestro medio el hábito de fumar es muy frecuente entre los jóvenes, se planteó el siguiente trabajo cuyo objetivo fue determinar el efecto que tiene el hábito de fumar cigarrillo sobre la concentración plasmática de NE, la frecuencia cardiaca y la presión arterial en hombres jóvenes, no obesos.

## MÉTODOS

**Sujetos:** Se estudiaron: 40 hombres en edades comprendidas entre 20 y 30 años, no obesos, con ausencia de endocrinopatías y de patologías cardiovasculares y/o renales. Se investigó el consumo de alcohol ó café y se seleccionaron aquellos que manifestaron tener una ingesta moderada de los

mismos. Se catalogó como no fumador al individuo que nunca fumó cigarrillos y como fumador a la persona que para el momento del estudio estaba fumando más de diez cigarrillos al día. También se investigó la duración del habito de fumar. Utilizando como referencia el índice de masa corporal (IMC), se seleccionaron para el estudio solo aquellos individuos con un IMC menor de 30 (Kg/m<sup>2</sup>).

**Protocolo:** en una habitación debidamente acondicionada, los sujetos se colocaron en posición de decúbito dorsal y en la vena del ante cubito del brazo se les colocó un catéter con solución salina y heparina. Después de permanecer 20 min. en reposo, se registró la presión arterial, la frecuencia cardiaca y se extrajo una muestra de sangre para la cuantificación de la NE plasmática. El registro de la presión arterial y el pulso se realizó con un esfigmomanómetro de registro automático (DINAMAP). Las muestras de sangre se colocaron en tubos fríos, con EDTA al 8 % y glutation al 1%; se centrifugaron a 4° C., 2000 r.p.m. por 10 min. y luego el plasma se transfirió en viales de 1,5 ml y se congelaron a -70°C.

**Cuantificación de la NE en plasma:** Las catecolaminas presentes en la muestra de plasma fueron extraídas sobre alúmina ácida para ser cuantificadas por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) con detección electroquímica. La concentración de NE en la muestra problema se calculó comparando la altura del pico obtenido en la muestra con la altura del pico obtenido en los patrones de concentración conocida.

**Análisis estadístico:** Los valores se presentan en promedio  $\pm$  error estándar. Para determinar si la diferencia entre promedios fue estadísticamente significativa se aplicó la prueba *t*-Student no pareada. Para obtener la correlación entre variables se utilizó el análisis de regresión lineal.

## RESULTADOS

Como se puede observar en la tabla I, la edad promedio de los hombres no fumadores fue similar a la de los fumadores. De igual forma, el índice de masa corporal no fue significativamente diferente entre ambos grupos. En los fumadores el consumo promedio de cigarrillos fue de  $33,3 \pm 3,1$  con un mínimo de 10 y un máximo de 68 cigarrillos por día; la duración promedio fue de  $10,6 \pm 0,9$  años con un mínimo de 4 y un máximo de 15 años.

En condiciones de reposo el valor promedio de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial sistólica (PAS) fueron significativamente mas altos ( $p < 0,01$  y  $p < 0,05$  respectivamente) en los hombres fumadores que en los no fumadores. No se observaron cambios

**TABLA I. Características de los sujetos estudiados**

	Edad (años)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
No Fumadores	25,5±1,5	24,6±0,5
Fumadores	26,2±1,9	23,3±0,7
Significancia	ns	ns

significativos en el valor promedio de la presión arterial diastólica (Tabla II).

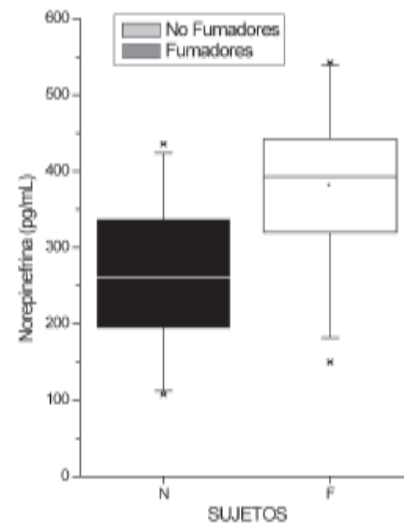
Como se puede observar en la Figura 1A, en el 35% de los hombres fumadores la frecuencia cardiaca fue igual o mayor de 85 latidos/min a diferencia de los hombres no fumadores en los cuales solo el 5% presentó esta cifra. En el 45% de los hombres

**TABLA II. Registro de presión arterial y frecuencia cardiaca en hombres no fumadores y fumadores.**

	Pulso (lat/min)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
No fumadores	70,45± 1,37	118,20±1,98	70,45± 1,25
Fumadores	79,10± 2,11	129,60±3,27	72,95± 2,15
Significancia	p<0,001	p<0,005	ns

fumadores la PAS fue igual o mayor de 135 mmHg a diferencia de los hombres no fumadores en los cuales ninguno presentó estas cifras (Fig. 1B).

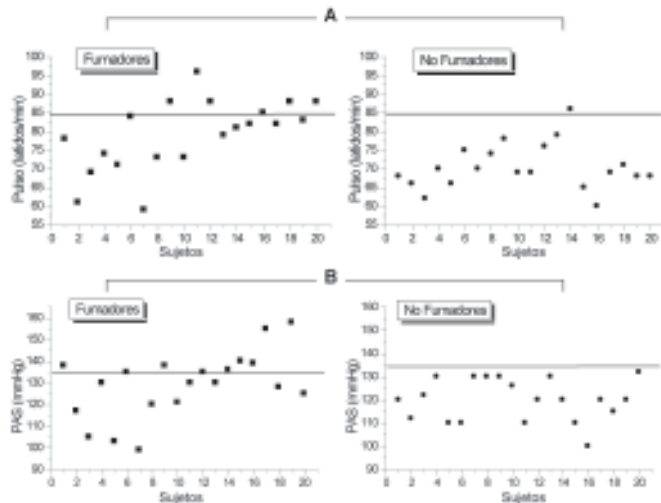
En los hombres no fumadores, la concentración promedio de NE plasmática fue de 265±23pg/mL, cifra significativamente menor (p<0,001) que la obtenida en los fumadores: 381±24pg/mL (Figura 2). En los hombres fumadores la concentración



**Figura 2. Concentración promedio de norepinefrina plasmática en hombres fumadores y no fumadores. \* p<0,05.**

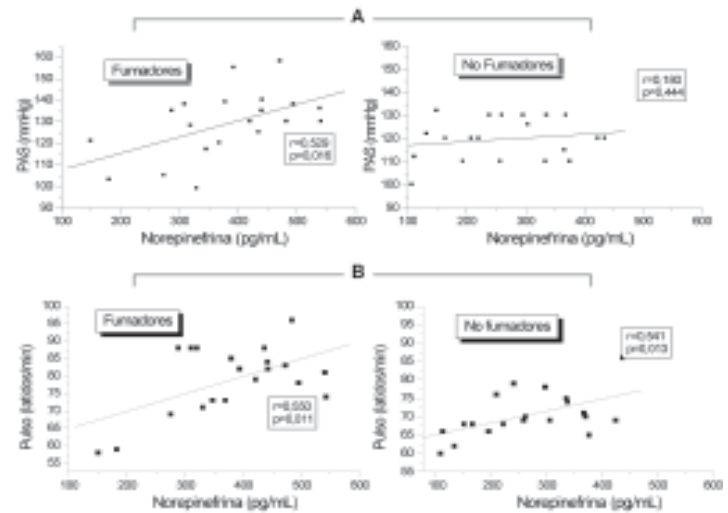
**DISCUSIÓN**

En este estudio se pone de manifiesto que en los hombres fumadores hay un aumento significativo en la concentración plasmática de NE con respecto



**Figura 1. Registro individual del pulso (A) y de la presión sistólica (B) en 20 hombres fumadores y en 20 hombres no fumadores.**

plasmática de NE se correlacionó positivamente con la PAS (Figura 3A) y con la frecuencia cardiaca, mientras que en los hombres no fumadores la NE se correlacionó positivamente con la frecuencia cardiaca pero no con la PAS (Figura 3B).



**Figura 3. Análisis de regresión entre la concentración plasmática de norepinefrina y la presión arterial sistólica(A) y entre NE y el pulso (B) en hombres fumadores y en no fumadores.**

a los no fumadores. Lo interesante de este trabajo es que se comparan 2 grupos de hombres sanos, similares en edad, IMC y actividad física. Es bien conocido que la concentración de NE varía con la edad<sup>30</sup> y con el IMC<sup>31</sup> y a su vez, que el IMC modifica el efecto de la nicotina sobre la termogénesis<sup>32</sup>. Jensen y cols<sup>28</sup> observaron que en hombres ancianos

fumadores la concentración de NE plasmática era mayor que en jóvenes fumadores, en quienes no observaron diferencias con los no fumadores por lo que le atribuyeron el aumento de NE al efecto crónico del cigarrillo. El aumento en la concentración plasmática de NE, que nosotros observamos en este grupo de hombres jóvenes fumadores, es un hallazgo consistente con lo reportado por Hansen y cols<sup>33</sup> y coincide con lo reportado por Mamad y Feely<sup>34</sup> quienes sugieren que los efectos hemodinámicos adversos del cigarrillo han sido desestimados en la población joven.

El aumento de NE plasmática puede ser explicado en parte, por el efecto estimulador directo de la nicotina sobre las terminaciones nerviosas simpáticas. En general se acepta que el cigarrillo aumenta la presión sanguínea y disminuye la actividad nerviosa simpática a nivel muscular. Esta reducción puede ser secundaria a la respuesta barorefleja que se produce por el efecto presor del cigarrillo<sup>23</sup>. Narkiewicz y cols<sup>35</sup> demostraron que en los sujetos a quienes se les administra nitroprusiato mientras fuman (para bloquear el aumento de la presión sanguínea inducido por el cigarrillo), la actividad simpática aumentó 3 veces con respecto a la observada antes del cigarrillo y que el aumento de la actividad simpática a nivel del músculo de los vasos sanguíneos se acompañó de aumento de la frecuencia cardíaca. El efecto del cigarrillo sobre la frecuencia cardíaca puede ser debido al mayor efecto del mismo sobre la actividad simpática a nivel del corazón que a nivel de vasos periféricos.

En nuestro trabajo es evidente que los hombres fumadores presentan una presión arterial sistólica y una frecuencia cardíaca significativamente mayor que la observada en los hombres no fumadores<sup>36</sup>. La taquicardia y el efecto presor del tabaquismo van asociadas con un incremento en los niveles de NE plasmática, sugiriendo su dependencia de la estimulación adrenérgica. Este concepto es reforzado por las observaciones de Minami y cols<sup>29</sup> quienes demuestran que en hombres fumadores, una semana de suspensión del cigarrillo, se tradujo en una disminución significativa en los niveles de NE plasmática acompañada de un beneficio inmediato sobre los índices cardiovasculares. Si la estimulación adrenérgica ocurre a nivel central o a nivel periférico y cómo están involucrados los mecanismos reflejos, no lo podemos establecer en nuestro trabajo. Sin embargo, un efecto directo de la nicotina sobre el corazón, vía estimulación de los nervios simpáticos intracardiácos ha sido demostrado en tejido cardíaco centralmente denervado<sup>36,37</sup>. Alternativamente, el cigarrillo alteraría la función barorefleja<sup>23</sup>. En sujetos

sanos se ha demostrado que, mientras fuman, el baroreflejo arterial responde con un incremento en la presión arterial y de esta manera ejercería un efecto protector inhibiendo la activación simpática y la taquicardia que resultan del fumar cigarrillos. Aunque el tabaquismo y la nicotina por si mismas aumentan la presión sanguínea<sup>38</sup>, los sujetos fumadores, con enfermedad cardiovascular y con un baroreflejo alterado, tienen un aumento mas pronunciado de la presión sanguínea ambulatoria después de fumar. También se ha demostrado que el tabaquismo acelera la progresión hacia la hipertensión crónica y que la hipertensión maligna es mucho mas frecuente en los fumadores<sup>39</sup>.

En conclusión nuestros resultados indican que en hombres sanos, no obesos, el hábito de fumar cigarrillos ejerce una fuerte influencia excitatoria sobre la actividad simpática, la cual se acompaña de un aumento en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial sistólica.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kannel W, Higgins M. Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *J Hypertens* 1990; 8 (suppl5): S3-S5.
2. Peto R, Lopez A, Boreham J, Thun M, Heath C. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992;339:1268-1278.
3. Hallstrom AP, Cobb LA, Ray R. Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac arrest. *N Engl J Med* 1986;314:271-275.
4. Glantz SA, Parmley WW. Passive and active smoking: a problem for adults. *Circulation* 1996;94:596-598.
5. Wilhelmsen L. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1988;115:242-249.
6. Craig W, Palomaki GF, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of publisher date. *Br Med J* 1989;298: 784-788.
7. Kannel WB. Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J* 1991;101:319-328.
8. Pepine CJ, Schlairfer JD, Manawi GB, Pitt B, O'Neill BJ, Habuer HF. Influence of smoking status on progression of endothelial dysfunction. TREND Investigators. Trial on reversing endothelial dysfunction. *Clin Cardiol* 1998;21: 331-334.
9. Powell YR. Vascular damage from smoking disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med* 1998;3:21-28.
10. Wareham NJ, Ness EM, Byrne CD, Cox BD, Doy NE, Haleds CN. Cigarette smoking is not associated with hyperinsulinemia: evidence against a casual relationship between smoking and insulin resistance. *Metabolism* 1996;45: 1551-1556.

11. Nakamishi N, Nakamura K, Matsuo Y, Suzuki K, Fatare K. Cigarette smoking and risk for impaired fasting glucose and type II diabetes in middle-aged Japanese men. *Am Int Med* 2000;133:183-191.
12. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168-175.
13. Winkelmann BR, Nauck M, März W, Verho NK, Ranjith N, Kneissi G. Cigarette smoking is independently associated with markers of endothelial dysfunction and hyperinsulinaemia in non-diabetic individuals with coronary artery disease *Curr Med Res Opin* 2001;17:132-141.
14. Howard G, Burke GL, Szklo M, Tell GS, Eckfeldt J, Evans G, Heiss G. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. *Arch Intern Med* 1994;154:1277-1282.
15. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgeakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-2155.
16. Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction *N Engl J Med* 1988;17:1318-1330.
17. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1422-1431.
18. Winniford MD, Weelan KR, Kremers MS, Ugolini V, Van den Berg E, Niggemann EH, Jansen DE, Hillis LD. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic artery disease: evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone. *Circulation* 1986;73: 662-667.
19. Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, Negus BH, Boerher JD, Glamann DB, Landau C, Rossen JD, Winniford MD, Hillis LD. Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking or both. *N Engl J Med* 1994;330:454-459.
20. Celina GU, Honour AJ, Littler WA. Direct arterial pressure, heart rate and electrocardiogram during cigarette smoking in unrestricted patients. *Am Heart J* 1975;98:18-25.
21. Groppe A, Giorgio DMA, Omboni S, Parati G, Mancina G. Persistent blood pressure increased induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10:495-499.
22. Niedermaier ON, Smith ML, Beightol LA, Zukowska-Grojec Z, Goldstein DS, Eckberg DL. Influence of cigarette smoking on human autonomic function. *Circulation* 1993;88:562-571.
23. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancina G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994;90:248-253.
24. Haass M, Kübler W. Nicotine and sympathetic neurotransmission. *Cardiovasc. Drugs Ther* 1996;10:657-665.
25. Hausberg M, Mark AL, Winniford MD, Brown RE, Somers VK. Sympathetic and vascular effects of short-term passive smoke exposure in healthy nonsmokers *Circulation* 1997;96 282-287.
26. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SH. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976;295:573-577.
27. Hagbarth KE, Vallbo AB. Pulse and respiratory grouping of sympathetic impulses in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 1968;74:96-108.
28. Jensen EW, Espersen K, Kanstrup IL, Christensen NJ. Plasma noradrenaline and ageing: effects of smoking habits *Eur J Clin Invest* 1996;26:839-846.
29. Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension* 1999;33: 586-590.
30. Arata-Bellarba G, Molina C, Dávila S.D., Villarroel V, Bellarba S, Torres A. Influencia de la edad y el sexo sobre los cambios de norepinefrina plasmática. *Acta Cient Venez* 2001;52:272-277.
31. Schartz RS, Jaeger LF, Veith RC. The importance of body composition to the increase in plasma norepinephrine appearance rate in elderly men. *J Gerontol* 1987;42:546-551.
32. Walker KF, Kane CJ. Effects of body mass on nicotine-induced thermogenesis and catecholamine release in male smokers. *Sheng Li Xue Bao* 2002;25:405-410.
33. Hansen AM, Garde H, Christensen JM, Eller NH, Netterstrom B. Reference intervals and variation for urinary epinephrine, norepinephrine and cortisol in healthy men and women in Denmark. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:842-849.
34. Mamad A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003;41:183-187.
35. Narkiewicz K, Borne P, Hausber M, Cooley R, Winniford M, Davison D, Somers V. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998;98:528-534.
36. Trap-Jensen J. Effects of smoking on the Herat and peripheral circulation. *Am Herat J* 1988;115:258-263.
37. Kruger C, Haunstetter A, gerber S, Serf C, Kaufmann A, Kubner W, Haass M. Nicotine-induced exocytotic norepinephrine release in guinea-pig heart, human atrium and bovine adrenal chromaffin cells: modulation by single components of ischaemia. *J Moll Cell Cardiol* 1995;27:1491-1506.
38. Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers epidemiologic findings. *Am Herat J* 1986;111:932-940.
39. Isles C, Brown J, Cumming A M. Excess smoking in malignant phase hypertension. *Br Med J* 1979;1:579-581.



## AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue realizado con el soporte económico del Consejo de Desarrollo Científico Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes: proyectos: M 630-99-07 y M 631-99-07-F



## SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

IX Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo  
12 al 15 de Mayo de 2004

### Costo Inscripciones

#### **Antes del 31 Marzo de 2004:**

Miembros Solventes:	Bs. 250.000,00
Miembros no solventes y No Miembros:	Bs. 280.000,00
Residentes e Internos:	Bs. 150.000,00
Estudiantes:	Bs. 80.000,00

#### **Después del 31 de Marzo de 2004:**

Miembros Solventes:	Bs. 300.000,00
Miembros no solventes y no Miembros:	Bs. 350.000,00
Residentes e internos:	Bs. 200.000,00
Estudiantes:	Bs. 120.000,00



## IX CONGRESO VENEZOLANO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

### INSTRUCCIONES PARA LA PRESENTACION DE TRABAJOS (POSTERS) Y RESUMENES

Para la inscripción del trabajo el(los) autor(es) deberá(n) inscribirse en el Congreso

#### A. INSTRUCCIONES GENERALES

1. Fecha límite: 30 de marzo de 2004
2. Idioma: Español
3. Copias: Original y dos copias del trabajo con su resumen.
4. Envíelo a la SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO, Colegio Médico del estado Miranda, Av. El Golf, Urb. El Bosque, Caracas 1050, Tlfs.: (0212) 731.30.39 / 73150.02
5. El resumen debe ser enviado vía e-mail (svem@cantv.net/alejandra.j@asevent.comt) o en diskette.

#### B. CONTENIDO DEL RESUMEN

1. **Resumen:** Escríbalo cuidando la ortografía. Aparecerá impreso tal cual fue escrito.
2. **Título:** Corto e indicativo de la naturaleza de la investigación, escrito en mayúscula (sin subrayar).
3. **Autor(es):** A continuación del Título, sin dejar líneas de espacio. Utilice mayúsculas y minúsculas. Seguido por los coautores. Subraye el nombre del autor que hará la presentación del trabajo.
4. **Institución:** Inmediatamente a continuación, indique el departamento o institución a la cual pertenecen los autores. En caso de ser más de uno, utilice números delante de cada autor que correspondan con los números de las instituciones. A continuación la ciudad y país de procedencia
5. **Texto:** Deben incluirse en el texto los siguientes aspectos: Definición del problema, descripción corta de los métodos empleados, detalle de los

resultados de forma que apoyen las conclusiones alcanzadas. Si desea emplear símbolos o gráficos dibújelos en tinta negra.

6. **Conclusiones:** No será suficiente decir: "los resultados serán discutidos".
7. **Poster:** Debe ser de 0.9 m. ancho por 1.8 m. largo; donde 20 cm. serán para el título y 1.6 m. para la distribución del material informativo.

#### C. COMITE EVALUADOR:

Los trabajos evaluados serán revisados por un Comité, el cual determinará la presentación o no del trabajo, así como la fecha y hora de presentación.

#### D. PREMIOS

Sólo serán considerados para premios, aquellos trabajos que además del resumen consignen la totalidad de la investigación, en diskette o impreso. Debe incluirse claramente para cuál premio se está optando. En caso contrario quedará a juicio del Comité Evaluador:

Los premios son:

- **Dr. Miguel Ruíz Guía.**

Endocrinología general, clínica o básica; cuyo primer autor sea miembro activo o asociado de la S.E.V.M.

- **Dr. Eduardo Coll García.**

Endocrinología general, clínica o básica; cuyo primer autor sea residente de un servicio de endocrinología de un hospital nacional.

- **Pharmacia.**

Investigación clínica o básica en el área de crecimiento y/o nutrición; cuyo primer autor sea miembro activo o asociado de la S.E.V.M.

- **Lilly.**

Investigación clínica o básica en el área de diabetes mellitus.

# glucovance

metformina / glibenclamida

**Máximo control en una sola tableta**

↳ **Ingeniería farmacológica:** cada comprimido tiene una matriz de metformina que contiene partículas micronizadas de glibenclamida

↳ **Reduce a la mitad la cantidad de comprimidos ingeridos diariamente**

↳ **Menor posibilidad de abandono u olvido del tratamiento, asegurando la toma de los dos agentes en una sola tableta**

↳ **Menores efectos adversos**

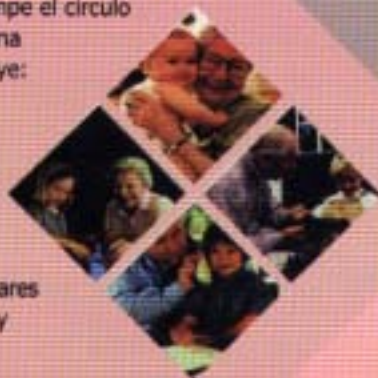


**En el tratamiento de la diabetes tipo 2**



## Beneficios consistentes a corto y a largo plazo

- Su adición a la insulino terapia rompe el círculo vicioso de la resistencia a la insulina
- Como terapia combinada disminuye:
  - Los requerimientos diarios de insulina
  - Los niveles de Hb1AC
  - La glicemia diaria
- Disminuye la mortalidad en los pacientes con DM tipo 2
- Previene los trastornos cardiovasculares
- Evidentes beneficios metabólicos y hematológicos



## Glucophage

Metformina 500 / 850 mg

**El Estándar de Oro en el Tratamiento de la Diabetes Tipo 2**



## Euthyrox®

Levotiroxina sódica

50 / 100 mcg

EL TRATAMIENTO PRECISO

### Precisión

Concentraciones exactas que aseguran la posología recomendada

### Estabilidad

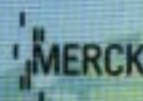
Garantizada por MERCK

Brindando máxima confianza y seguridad

**La dosis exacta para cada paciente**



Este aviso ha sido aprobado por la Farmacéutico Patrocinante y el Asesor Médico de MERCK S.A. Caracas. Para mayor información favor comunicarse a través del 0-800-merckve (0-900-6372583) o visite nuestra página Web [www.merck.com.co/mven](http://www.merck.com.co/mven)



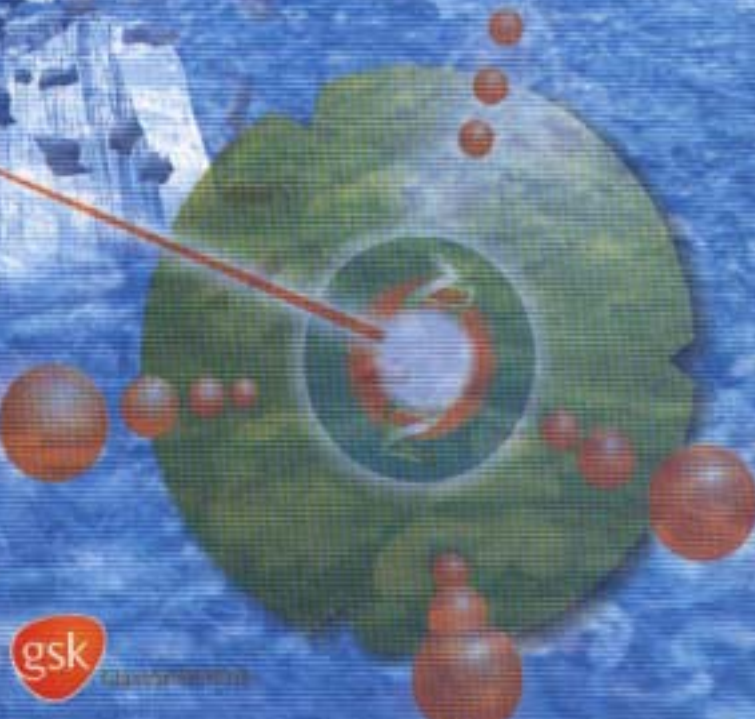
# Avandia®

Rosiglitazona

En la DIABETES la Terapia del futuro ahora...

- ▼ Vence la resistencia a la insulina <sup>(1,2)</sup>
- ▼ Exclusivo mecanismo de acción <sup>(3,4)</sup>
- ▼ Mejora el control de la glicemia por períodos prolongados <sup>(5,6)</sup>
- ▼ Buen perfil de seguridad <sup>(7)</sup>

**Comodidad Posológica** Una sola toma al día



Referencias:  
1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Overview of 6 years' of therapy of type 2 diabetes: a pragmatic trial. *Diabetes* 1995; 44:1299-1308. 2. Prid J, Miller F & Perreault B. Rosiglitazone (880,4967). 3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Overview of 6 years' of therapy of type 2 diabetes: a pragmatic trial. *Diabetes* 1995; 44 (Supplement 1):A17. 4. Golzberg B & Salzman A. Rosiglitazone is effective in poorly controlled type 2 diabetes patients monotherapy has significant glucose lowering effect in type 2 diabetes patients. *Diabetes* 1999; 48 (Supplement 1):A17. 5. Golzberg B & Salzman A. Rosiglitazone is effective in poorly controlled type 2 diabetes patients monotherapy has significant glucose lowering effect in type 2 diabetes patients. *Diabetes* 1999; 48 (Supplement 1):A17. 6. Faint J, Weston WM & Hurren F. Rosiglitazone (RSG) in combination with metformin (MET) effectively reduces hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48 (Supplement 1):A390. 7. Data on file. 2001. 8. Prid J, Weston WM & Hurren F. Rosiglitazone (RSG) decreases with metformin (MET) effectively reduces hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48 (Supplement 1):A390. 9. Prid J, Weston WM & Hurren F. Rosiglitazone (RSG) decreases insulin resistance (IR) and improves beta-cell function (BCF) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Society 43rd Annual Meeting, Program and Abstracts* 1999; 43(Abstract) P5-135.

Materiales revisados y aprobados por Dirección Médica y Farmacología Pre-clinica de GlaxoSmithKline. Mayor información en Dirección Médica de GlaxoSmithKline Venezuela C.A. Calle La Guirina, s/d Las Frías, piso 3, Chacao, Caracas, telef. (0212) 9938373. Venezuela, Avenida 4 mg. S.F. 31-446 - Avenida 8 mg. S.F. 31-448.