



ISSN:1690-310 Depósito Legal pp.200202ME1390

COMITÉ EDITOR

EDITORA DIRECTORA

M.Sc. Gabriela Arata Bellabarba. *ULA, Mérida-Venezuela.*

EDITORA DE PRODUCCIÓN

Dra. Mariela Paoli de Valeri. *ULA, Mérida-Venezuela.*

EDITORES ASOCIADOS

Dra. Elsy Velázquez. *ULA, Mérida-Venezuela.*

Dra. Lilia Uzcátegui. *ULA, Mérida-Venezuela.*

Dra. Nancy de Sanz. *Las Mercedes, Caracas-Venezuela.*

SECRETARIA DE REDACCIÓN

Dra. Silvia Bellabarba. *Mérida-Venezuela*

Prof. Nelia González de Moreno. *ULA, Mérida-Venezuela.*

EDITOR EMERITO

Dr. Jesús A. Osuna. *ULA, Mérida-Venezuela.*

COMITÉ

CONSULTIVO

Dr. Manuel Camejo

*Unidad Médico Quirúrgica Montalbán,
Caracas-Venezuela.*

Dr. Roberto Lanes

*Hospital de Clínicas,
Caracas-Venezuela.*

Dr. Diego Dávila

*Instituto Investigaciones Cardiovasculares,
ULA Mérida-Venezuela.*

Dra. Sonia Tucci

Universidad Oliver Pool, Liverpool-UK.

Dra. Belinda Hómez

*Universidad del Zulia,
Maracaibo-Venezuela.*

Dr. Francisco Alvarez Nava

*Universidad del Zulia,
Maracaibo-Venezuela.*

Dra. Ingrid Libman

*Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh,
PA, USA.*

JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2010-2012.

PRESIDENTA: Dra. Nancy Salaverría De Sanz, **SECRETARIA:** Dra. Minerva Licha,

TESORERA: Dra. María Esperanza Velásquez, **1er. VOCAL:** Jose Luis Cevallos,

2do. VOCAL: Tulio López, **3er. VOCAL:** Dra. Elsy Velázquez.

DIRECCIÓN de la SVEM: Av. Veracruz, Edif. La Hacienda. Piso 5, Ofic 35-O. Urb. Las Mercedes.

Caracas- Venezuela .Tel: (0212) 991-11-44 / 660-79-94. svem1957@gmail.com.



REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

PROPÓSITO

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo es el órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Es una revista científica, arbitrada y calificada cuyo principal objetivo es promover la excelencia y la educación en nuestra especialidad. Con la revista se pretende difundir conocimientos actualizados y los resultados de los trabajos de investigación y de las experiencias clínicas en el área endocrino-metabólica. Al mismo tiempo se hace presencia en el escenario científico nacional e internacional.

INDIZACIÓN

Es una revista acreditada e incluida en las siguientes bases de datos: FONACIT, REVENCYT, LATINDEX, IMBIOMED, Saber-ULA, SciELO.

CARACTERÍSTICAS

Periodicidad: Cuatrimestral

Título Abreviado: Rev Venez Endocrinol Metab

Dirección: electrónica: rvdeme@gmail.com

Dirección postal: Urb. Alto Chama, Avda.2, Tierra Llana, Qta. Arabella N°31. ZP 5115. Mérida-Venezuela

Acceso en la web: svem.org.ve

latindex.com

imbiomed.com

revencyt.ula.ve

saber.ula.ve

SUSCRIPCIÓN

Precio anual individual: Bs. 100 ó US\$ 50

Precio anual institucional: Bs. 60 ó US\$ 40

EDICIÓN

Arte digital: Claudia Senra Dubuc, claudiadubuc@hotmail.com. 0412-5270121

Impresión: Producciones Editoriales CA. Avda. Los Próceres, Zona Industrial Tassone. Galpón 2ª. Mérida. 0416-6743557

FINANCIAMIENTO

Es financiada por la SVEM y para los años 2008 y 2009 recibió subvención de FONACIT.

Contenido

Editorial	1
RETIRO DE LA SIBUTRAMINA. UN PASO ATRÁS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD	
Elsy María Velázquez-Maldonado.	
Revisiones	4
ADRENOMEDULINA: ¿MÁS QUE UNA SIMPLE HORMONA?	
Marcos M. Lima, Christopher Torres, Francisco Rosa, Eduardo Romero-Vecchione, Ernesto Guerra, José Zerpa.	
Trabajos Originales	12
RESPUESTA DE INSULINA A LA CARGA ORAL DE GLUCOSA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD	
Villalobos Joalice, Gáffaro de Valera Loida, García de Blanco Matilde, Maulino Nora, Merino Gisela, Pérez Marvelys, Bolívar Marisol.	
RESPUESTA DE GLUCOSA E INSULINA: COMPARACIÓN ENTRE DOS TIPOS DE DESAYUNOS Y PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL CON 75 G. DE GLUCOSA	20
Guzmán, Rodríguez, Camejo, Izquierdo.	
Casos Clínicos	27
MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES EN ADOLESCENTE: EXTENSIÓN DE LA TIROIDECTOMÍA Y NECESIDAD DE TERAPIA ABLATIVA.	
Mercedes Santomauro, Yajaira Briceño, Mariela Paoli-Valeri, Demian Spinetti ² , Lucía Villamizar, Leoniana Bustillos ¹ , Ana Becerra, Rafael Salinas.	
ERRATA	32
INSTRUCCIONES A LOS AUTORES	33

Contents

Editorial

- WITDRAWAL OF SIBUTRAMINE: A STEP-BACK IN OBESITY TREATMENT** 1

Elsy María Velázquez-Maldonado.

Review

- ADRENOMEDULLIN: MORE THAN A SIMPLE HORMONE?** 4

Marcos M. Lima, Christopher Torres, Francisco Rosa, Eduardo Romero-Vecchione, Ernesto Guerra, José Zerpa.

Original Papers

- INSULIN RESPONSE AFTER ORAL GLUCOSE LOADS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OVERWEIGHT AND OBESITY** 12

Villalobos Joalice, Gáffaro de Valera Loida, García de Blanco Matilde, Maulino Nora, Merino Gisela, Pérez Marvelys, Bolívar Marisol.

- GLUCOSE AND INSULIN RESPONSE: COMPARISON BETWEEN TWO TYPES OF BREAKFAST AND ORAL TOLERANCE TEST WITH 75 G. OF GLUCOSE** 20

Guzmán, Rodríguez, Camejo, Izquierdo.

Clinical Cases

- PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMA IN ADOLESCENT: EXTENSION OF THYROIDECTOMY AND NEED FOR ABLATIVE THERAPY.** 27

Mercedes Santomauro, Yajaira Briceño, Mariela Paoli-Valeri, Demian Spinetti², Lucía Villamizar, Leoniana Bustillos¹, Ana Becerra, Rafael Salinas.

ERRATA

32

ISTRUCCIONES A LOS AUTORES

33

RETIRO DE LA SIBUTRAMINA. UN PASO ATRÁS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.

Elsy María Velázquez Maldonado.

Unidad de Endocrinología. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.

La obesidad es el producto de la interacción de factores ambientales con diversos genes que predisponen a la ganancia de peso, lo cual conduce a un aumento de la ingesta de alimentos asociada a sedentarismo. Actualmente la obesidad se ha convertido en un problema de salud pública que ha alcanzado proporciones epidémicas en las últimas décadas tanto en los países desarrollados como aquellos en vías de desarrollo.^{1,2} Según la Organización Mundial de la Salud, a nivel mundial, aproximadamente 1.600 millones de adultos tienen sobrepeso y 400 millones de ellos son obesos y se estima que para el año 2015 estas cifras aumentarán a 2.300 millones y 700 millones respectivamente.³

En Latinoamérica, la prevalencia varía entre 9,9% y 35,7%⁴ y se relaciona en forma independiente con el estatus socioeconómico, nivel educacional bajo, sedentarismo y los malos hábitos de alimentación⁵. Los grupos más afectados son las mujeres y la población que reside en áreas urbanas⁶. De acuerdo al más reciente reporte de obesidad hecho por la OMS, Venezuela es el vigésimo cuarto país “más gordo del planeta”, al ubicar en 65,2% a nuestra población mayor de quince años con sobrepeso⁷. En una muestra representativa del área urbana de Mucuchíes del Estado Mérida, se demostró que el 80% de la población tenía anormalidad en el índice de masa corporal y más del 50% tenían valores anormales de la circunferencia abdominal⁸; estos valores son similares a lo previamente reportado por Bencomo y colab⁹.

La importancia de la obesidad deriva de su

relación con el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y cáncer, lo cual, incide en forma importante sobre la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardio-cerebrovasculares y cáncer, con implicaciones importantes sobre los gastos de la salud del individuo y del Estado. Una pérdida de peso moderada, en el orden del 5-10%, puede resultar en una reducción importante en el riesgo de enfermedades crónicas severas y complicaciones metabólicas de la obesidad¹⁰ por lo que se hace necesario iniciar estrategias terapéuticas que contribuyan al logro de un peso corporal ideal. Es bien conocido que el tratamiento óptimo de la obesidad es el cambio de estilo de vida que incluya una dieta saludable y ejercicio que modifiquen favorablemente los factores de riesgo cardiometabólico; sin embargo, a pesar de estos cambios, muchos pacientes requieren tratamiento farmacológico adicional para lograr una reducción de peso más efectiva. La sibutramina es un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina y serotonina utilizado como un fármaco contra la obesidad para reducir el apetito y promover la pérdida de peso en combinación con dieta y ejercicio; a través de su mecanismo de acción a nivel del sistema nervioso central, promueve un estado de saciedad que conlleva a una disminución de la ingesta de alimentos^{11,12}. Diversos estudios doble ciego y aleatorizados han demostrado su eficacia para perder peso, especialmente cuando se combina con cambios en la alimentación y ejercicio¹³. Sin embargo, este fármaco tiene efectos opuestos sobre los

diversos factores de riesgo cardiovascular; por una parte, puede tener un efecto anti aterogénico como resultado de la reducción de peso con la subsiguiente mejoría de la resistencia a la insulina, metabolismo de la glucosa, dislipidemia y marcadores de inflamación. Por otra parte, como consecuencia de su efecto simpático-mimético a nivel periférico, induce un aumento en la frecuencia cardíaca y atenúa la reducción de la presión arterial atribuible a la reducción de peso; también puede prolongar el intervalo QT, por lo cual, puede favorecer el desarrollo de arritmias¹⁴.

Este último efecto contraindica su administración en pacientes con enfermedad coronaria establecida, enfermedad vascular cerebral previa, insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas. El estudio STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance) demostró que la administración de sibutramina durante 6 meses se asoció con una reducción significativa de peso en el 77% de los pacientes, sin embargo, este estudio se asoció con diversos efectos adversos¹⁵.

Para el momento de su aprobación en 1997, se demostró que este agente inducía un aumento de la frecuencia cardíaca y cambios mínimos en la presión arterial, sin embargo, la EMA (European Medicines Agency) propuso la realización de un estudio clínico post marketing para evaluar el riesgo cardíaco; con este objetivo se realizó el estudio SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes), el cual fue diseñado como un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado para evaluar el efecto del tratamiento con sibutramina (10mg OD) sobre el desarrollo de eventos cardiovasculares en individuos obesos y con sobrepeso con factores de riesgo para desarrollar un evento cardiovascular. Este

estudio incluyó 10742 individuos mayores de 55 años con historia de enfermedad cardiovascular manifiesta o diabetes mellitus tipo 2 (97% tenían enfermedad cardiovascular, 88% tenían hipertensión y 84% tenían DM2).

Los resultados finales de este estudio indican que los pacientes bajo tratamiento con sibutramina a largo plazo (5 años) tienen un aumento de 16% en el riesgo para desarrollar un evento cardiovascular (ataque cardíaco no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, necesidad de resucitación post paro cardíaco y muerte) comparado con placebo, con una pérdida de peso 2,5% mayor que el placebo después de 60 meses de tratamiento¹⁶.

En relación a los resultados de este estudio, la EMA dictaminó el retiro de este fármaco del mercado europeo en enero del 2010 al considerar que los efectos adversos de la sibutramina sopesaban sus beneficios. Por otra parte, la FDA (Food and Drug Administration, USA) también postula que este agente no causa suficiente pérdida de peso como para justificar sus riesgos cardiovasculares. En respuesta a los resultados del estudio SCOUT, de la decisión de la EMA y del postulado de la FDA, la empresa farmacéutica Abbott recientemente tomó la decisión de retirar este fármaco del mercado norteamericano, lo cual ha sido ampliamente ratificado en Venezuela y resto del mundo. En consecuencia, el tratamiento farmacológico de la obesidad ha dado un retroceso por lo que es imperiosa la necesidad de buscar nuevos agentes farmacológicos que sean más efectivos, seguros y que ayuden a solventar el problema del individuo obeso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Technical Report Series. Geneva: World Health Organization; 2000. Report No 894.
2. Friedrich MJ. Epidemic of obesity expands its spread to developing countries. *JAMA*. 2002; 287:1382-6.
3. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity>.
4. Filozof C, Gonzalez C, Sereday M, Mazza C, Braguinsky J. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. *Obes Rev* 2001;2:99-106.
5. Monteiro CA, Conde WL, Lu B, Popkin BM. Obesity and inequities in health in the developing world. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1181-1186.
6. Monteiro CA, D'A Benicio MH, Conde WL, Popkin BM. Shifting obesity trends in Brazil. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:342-346.
7. <http://inn.gob.ve>.
8. Becerra Leal AV, Torres, A, Valery L, Arata-Bellabarba, G, Velázquez-Maldonado, E. Prevalencia del síndrome metabólico en la población urbana de Mucuchíes, Mérida, Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2009;7:16-22.
9. Bencomo M, Velazquez-Maldonado, E, Arata-Bellabarba, G, Villarroel V. Componentes del síndrome plurimetabólico en tres poblaciones de los Andes Venezolanos. *Rev ALAD* 2002;10:85-93.
10. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992;16:397-415.
11. Mitchell JE, Gosnell BA, Roerig JL, de Zwaan M, Wonderlich SA, Crosby RD, et al. Effects of sibutramine on binge eating, hunger, and fullness in a laboratory human feeding paradigm. *Obes Res*.2003;11:599-602.
12. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:1016-24.
13. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatment for obesity: orlistat, sibutramina, and rimonabant. *Lancet* 2007, 369:71-77.
14. Scheen AJ. Cardiovascular risk-benefit profile of sibutramine. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:321-34.
15. Jamers WPT, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S et al for the STORM Study group. Effects of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *Lancet* 2000;356:2119-2125.
16. Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, on behalf of the SCOUT Investigators. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J* 2007;28:2915-292.

ADRENOMEDULINA: ¿MÁS QUE UNA SIMPLE HORMONA?

Marcos M. Lima¹, Christopher Torres², Francisco Rosa², Eduardo Romero-Vecchione³, Ernesto Guerra², José Zerpa¹

¹Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida. ²Laboratorio de Estudios Cardiovasculares y Neurociencias. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar. ³Laboratorio de Estudios Cardiovasculares, Escuela de Medicina JM Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas.

RESUMEN

La adrenomedulina es un péptido vasodilatador, presente en el sistema cardiovascular, riñón, pulmón, glándula adrenal y en el adipocito. Este péptido ha venido adquiriendo una importancia creciente en los últimos años, ya que se han descrito niveles elevados del mismo en patologías como el síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y en aterosclerosis, lo cual pone de manifiesto su relevancia en la fisiopatología de estos trastornos y su posible uso como marcador de riesgo cardiometabólico. A nivel cardíaco, el efecto inotrópico positivo de este péptido parece estar mediado por un aumento del calcio citosólico, independiente de AMP cíclico; reduce la hipertrofia de los miocardiocitos y en la insuficiencia cardíaca los niveles plasmáticos de adrenomedulina están incrementados. La adrenomedulina tiene efecto vasodilatador sistémico y pulmonar y se encuentra incrementada en el plasma de sujetos con hipertensión arterial esencial y en hipertensos con hiperaldosteronismo primario. En riñón, la adrenomedulina induce efecto diurético y natriurético, aumento de la filtración glomerular y disminución de la reabsorción tubular distal de sodio; sus niveles están elevados en la insuficiencia renal crónica. La adrenomedulina está elevada en pacientes diabéticos con mal control metabólico, pero su papel patogénico en la enfermedad no está claro. **Palabras clave:** Adrenomedulina, hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, síndrome metabólico.

ABSTRACT

Adrenomedullin is a vasodilatory peptide found in the cardiovascular system, kidneys, lungs, adrenal glands and adipocytes. This peptide has been rising interest during the last years because increased plasma levels of it have been found in several pathological conditions such as the metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and atherosclerosis, pointing to a possible physiopathologic role in these diseases and the potential use as a clinical cardiometabolic marker. In the heart, adrenomedullin has a positive inotropic action, probably mediated through cytosolic increase of calcium concentration, independent of cyclic AMP; it also can reduce cardiomyocytes hypertrophy. In heart failure, adrenomedullin levels are increased and show systemic and pulmonary vasodilator effect; its plasma levels are increased in patients with essential arterial hypertension and hypertensives with primary hyperaldosteronism. In the kidneys, adrenomedullin is natriuretic and diuretic, it elevates glomerular filtration rate and reduce distal tubules sodium reabsorption; in patients with renal failure, adrenomedullin levels are increased. In diabetic patients, adrenomedullin plasma levels are increased; however, its pathogenic role in this disease is not yet clear. **Key words:** Adrenomedullin, hypertension, heart failure, kidney failure, metabolic syndrome.

Artículo recibido en: Julio 2010. Aceptado para publicación en: Septiembre 2010.

Dirigir correspondencia a: Dr. Marcos M. Lima: marcoslimamedical@hotmail.com

La adrenomedulina es un potente péptido vasodilatador aislado a partir de feocromocitoma humano en el año 1993 por Kitamura y cols., por lo cual se pensó que era producido de forma exclusiva a nivel de la médula adrenal, de allí su nombre¹. Este péptido tiene homología del 27% con el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP, del inglés calcitonin gene-related peptide), lo cual sugiere que este péptido pertenece a esta superfamilia².

La distribución tisular de la adrenomedulina es amplia, y está especialmente presente en el sistema cardiovascular, riñón, pulmón, glándula adrenal y en el adipocito¹⁻⁴. Este péptido ha venido adquiriendo una importancia creciente en los últimos años, ya que se han descrito niveles elevados del mismo en patologías como el síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y en aterosclerosis, lo cual pone de manifiesto su relevancia en la fisiopatología de estos trastornos y su posible uso como marcador de riesgo cardiometabólico.

1. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA ADRENOMEDULINA

La adrenomedulina es un péptido de 52 aminoácidos con un puente disulfuro que forma un anillo de 6 residuos de aminoácidos y una tirosina amidada en el extremo C-terminal. El precursor de la adrenomedulina humana también conocido como proadrenomedulina tiene 185 aminoácidos y es degradado al péptido de 164 aminoácidos denominado proadrenomedulina mediante escisión del péptido señal. La proadrenomedulina tiene a su vez dos péptidos vasoactivos, la adrenomedulina y el péptido N-terminal de proadrenomedulina (PAMP, del inglés proadrenomedullin N-terminal peptide), el cual también tiene propiedades vasodilatadoras. Recientemente, se ha descrito que a partir de la proadrenomedulina se forma

adrenomedulina-glicina, una forma intermedia de 53 aminoácidos, a partir de la cual tiene lugar la forma madura de la adrenomedulina (52 aminoácidos) mediante amidación enzimática^{1,2}.

El gen de la adrenomedulina se encuentra localizado en un único locus en el cromosoma 11, está formado por 4 exones y 3 intrones; el cuarto exon es el que codifica la forma madura de la adrenomedulina⁵.

2. DISTRIBUCIÓN Y RECEPTORES DE ADRENOMEDULINA

La adrenomedulina es sintetizada por una amplia variedad de tejidos, incluyendo médula adrenal, corazón, pulmón, riñones, células de los islotes pancreáticos y recientemente se describió a nivel del tejido adiposo, siendo considerada una nueva adipocitoquina¹⁻⁴. Asimismo, la adrenomedulina es expresada de manera significativa a nivel de las células endoteliales, las células musculares lisas vasculares, fibroblastos y neuronas^{6,7}.

Se ha descrito que la adrenomedulina se une selectivamente a un receptor específico estructuralmente similar al receptor de CGRP. Este receptor consta de siete dominios transmembrana y tiene una analogía estructural con otros miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G⁸. McLatchie y cols., describieron que el receptor similar al receptor de calcitonina (CRLR, del inglés calcitonin receptor-like receptor) funciona como receptor de CGRP o de adrenomedulina dependiendo de cambios moleculares accesorios debidos a la acción de las proteínas modificadoras de la actividad del receptor (RAMP, del inglés receptor activity modifying protein)⁹.

El CRLR es un receptor que tiene siete dominios transmembrana, característico de la superfamilia de receptores ligados a proteína

G. Por su parte los RAMP son proteínas de un único dominio transmembrana, del cual se han descrito tres subtipos, RAMP 1, 2 y 3. La RAMP 1 se encarga de presentar al CRLR como una glicoproteína madura en la superficie celular para formar el receptor de CGRP; mientras que la RAMP 2 y 3 transportan el receptor CRLR hacia la superficie celular y lo presentan como receptor de adrenomedulina, lo cual sugiere que la naturaleza del RAMP es la que determina la propiedad farmacológica del receptor, y que además la expresión del CRLR en ausencia de RAMP conlleva a que éste sea retenido a nivel intracelular, no pudiendo por ende alcanzar la superficie celular, lo cual hace suponer que los RAMP actúan como moléculas chaperonas que facilitan la maduración y que además determinan la actividad del receptor^{9,10}.

Se ha demostrado que la adrenomedulina una vez unida a su receptor es capaz de inducir un aumento en la producción de AMP cíclico y dependiendo de la célula diana sobre la cual actúe, ejerce su efecto a través de mecanismos de acción diferentes.

Así por ejemplo, el efecto hipotensor de este péptido depende de al menos dos mecanismos; un efecto directo sobre las células musculares lisas vasculares al aumentar los niveles de AMPc intracelular y la estimulación de la sintasa de óxido nítrico mediado por calcio citosólico a nivel de las células endoteliales¹¹. Recientemente se ha descrito que el efecto miorelajante vascular de adrenomedulina también podría estar mediado por una tercera vía, a través de canales de potasio activados por calcio¹².

A nivel cardíaco, el efecto inotrópico positivo de este péptido parece estar mediado por un aumento del calcio citosólico, independiente de AMP cíclico, probablemente a través de la activación de la proteinquinasa C¹³.

3. EFECTOS BIOLÓGICOS E IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA ADRENOMEDULINA

3.1 Cardiovasculares: en diversas especies incluyendo humanos, la adrenomedulina tiene potentes efectos vasodilatadores a nivel sistémico y pulmonar. Diversos estudios han demostrado que la adrenomedulina causa vasodilatación e hipotensión en animales de experimentación e incrementa el flujo sanguíneo a los pulmones, corazón, riñones y glándulas adrenales^{14,15}.

Los estudios realizados en hombres reportan resultados similares. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, la infusión intravenosa de adrenomedulina a sujetos normales indujo un descenso de la presión arterial sin aumentos compensatorios de la frecuencia cardíaca, o cambios en la actividad de la renina plasmática, o de los niveles de adrenalina y noradrenalina. Este efecto de la adrenomedulina sucedió a niveles plasmáticos de $11,4 \pm 2,1$ pmol/L similares a los alcanzados en determinadas patologías¹⁶.

A nivel cardíaco, la adrenomedulina aumenta el gasto cardíaco y la contractilidad del ventrículo izquierdo in vivo, además la adrenomedulina inhibe la hipertrofia de los miocardiocitos^{17,18}.

3.1.1. Hipertensión arterial: la concentración plasmática de adrenomedulina se encuentra incrementada en sujetos con hipertensión arterial y el grado de la elevación se corresponde con la severidad de la misma, así como el grado de hipertrofia ventricular izquierda y de disminución de la distensibilidad carotídea¹⁹. Por otro lado, se han descrito niveles elevados de adrenomedulina en formas secundarias de hipertensión arterial, como en el hiperaldosteronismo primario²⁰.

Posiblemente el aumento de adrenomedulina

en pacientes hipertensos, sea un mecanismo compensatorio que se genera con el fin de contrarrestar el aumento de presión arterial y los mecanismos subyacentes en esta patología.

3.1.2. Aterosclerosis: la adrenomedulina puede ser un biomarcador muy útil de aterosclerosis, puesto que los pacientes con cierto grado de aterosclerosis presentan niveles elevados de adrenomedulina independientemente de los valores de presión arterial, o de la presencia de otros factores de riesgo²¹. Los niveles elevados de adrenomedulina se correlacionan con la severidad de la esclerosis arterial, aterosclerosis de la arteria carotídea y enfermedad arterial oclusiva periférica^{22,23}.

A pesar de encontrarse elevados los niveles plasmáticos de adrenomedulina en la aterosclerosis, ésta posee propiedades antiaterogénicas y antiinflamatorias, ya que es capaz de inhibir la migración y proliferación de las células musculares lisas vasculares, así como la apoptosis de las células endoteliales

y la producción de endotelina-1, por lo cual el incremento en su producción podría ser un mecanismo de defensa de las células endoteliales para inhibir el proceso de aterosclerosis²⁴⁻²⁷.

Por otra parte, la adrenomedulina tiene propiedades antioxidantes, ya que es capaz de antagonizar el stress oxidativo y las especies reactivas de oxígeno inducidas por la angiotensina II²⁸. Las implicaciones de la adrenomedulina en hipertensión arterial y aterosclerosis se resumen en la figura 1.

3.1.3. Insuficiencia cardíaca: la adrenomedulina en el sistema cardiovascular puede participar en el proceso de transición de hipertrofia del ventrículo izquierdo a insuficiencia cardíaca²⁹.

En esta patología, los niveles plasmáticos de adrenomedulina están incrementados y el grado de elevación depende de la severidad de la insuficiencia cardíaca³⁰. Los niveles en plasma de adrenomedulina se correlacionan con la presión arterial pulmonar e inversamente

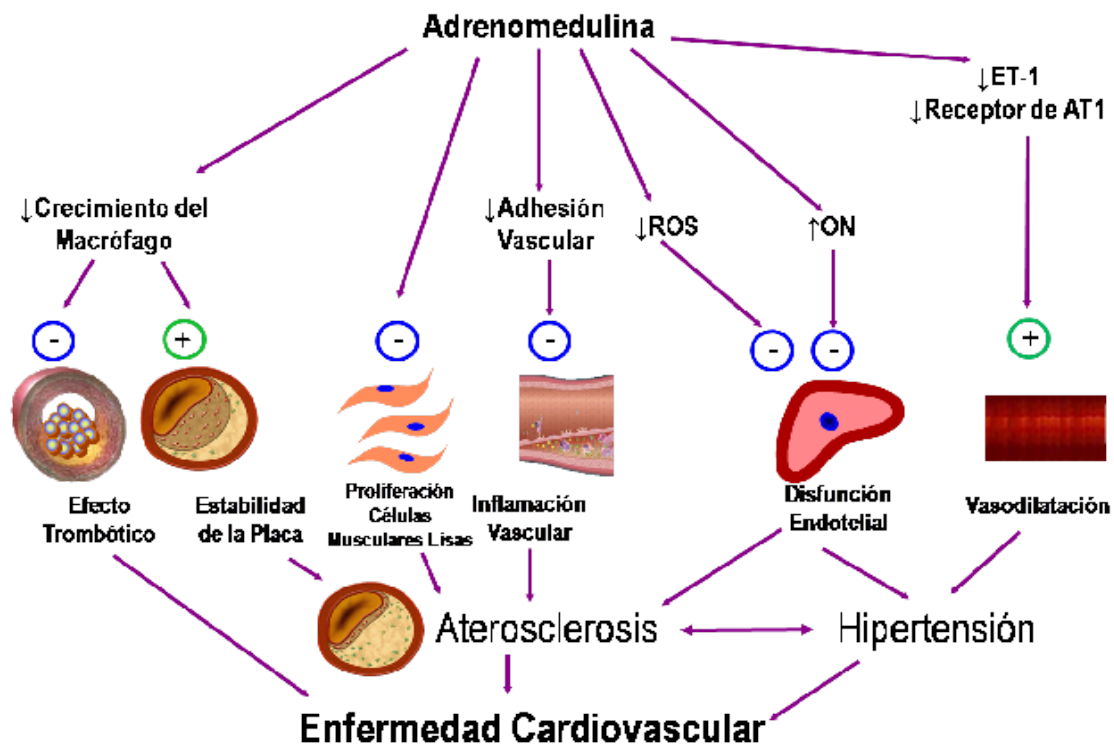


Figura 1. Implicaciones de la adrenomedulina en hipertensión arterial y aterosclerosis

con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo^{30,31}. Asimismo, se ha demostrado que la infusión intravenosa de adrenomedulina en pacientes con insuficiencia cardíaca durante 30 minutos tiene efectos beneficiosos hemodinámicos, renales y hormonales, ya que reduce la presión arterial sistémica, la presión pulmonar media, la presión capilar pulmonar enclavada, además aumenta la diuresis y la natriuresis y reduce los niveles de aldosterona, previniendo también el remodelado cardíaco al inhibir la hipertrofia de los miocardiocitos³².

3.2. Renales: la adrenomedulina a nivel renal induce efectos diuréticos y natriuréticos, los cuales se asocian con un aumento en la tasa de filtración glomerular y una disminución de la reabsorción tubular distal de sodio. El aumento de la tasa de filtración glomerular se asocia con la vasodilatación arteriolar aferente mediada por el óxido nítrico^{33,34}.

Además la adrenomedulina inhibe la proliferación mesangial y reduce la activación de la proteinquinasa activada por mitógenos (MAPK, del inglés mitogen-activated protein kinase), lo cual hace pensar que este péptido tiene propiedades antiproliferativas a nivel renal³⁵.

3.2.1. Insuficiencia Renal Crónica: en la insuficiencia renal los niveles plasmáticos de adrenomedulina se encuentran elevados, existiendo una correlación positiva entre niveles de adrenomedulina y niveles de creatinina en plasma^{36,37}.

De igual manera, los niveles de adrenomedulina están elevados en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en programa de hemodiálisis³⁸. Asimismo, los niveles de adrenomedulina están más elevados en pacientes hipertensos en hemodiálisis que en sujetos normotensos en igual tratamiento sustitutivo renal, lo cual sugiere un efecto protector de este péptido frente a los aumentos tensionales de estos pacientes³⁹.

3.3. Endocrino-metabólicos: la adrenomedulina también se expresa a nivel de los islotes de Langerhans, predominantemente en las células F (ubicadas en la periferia del islote), siendo cosecretada con el polipéptido pancreático⁴⁰. De igual forma, se ha demostrado por métodos inmunohistoquímicos y de inmunofluorescencia la presencia de los componentes del receptor de adrenomedulina (CRLR y RAMP 2/3) en la célula β pancreática, siendo considerada esta célula el blanco principal de la adrenomedulina a nivel del páncreas⁴¹.

3.3.1. Síndrome metabólico: el síndrome metabólico, comúnmente encontrado en sujetos obesos, es una constelación de factores de riesgo tales como dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial, obesidad abdominal, hiperglicemia asociada con resistencia a la insulina, estado protrombótico y proinflamatorio⁴². Tanto en animales experimentales como en el humano se ha demostrado que en el tejido adiposo se expresa la adrenomedulina^{2,43} Paulmyer-Lacroix y cols., demostraron que en mujeres obesas los niveles de adrenomedulina en el tejido adiposo eran significativamente más altos que en mujeres delgadas⁴⁴.

Torres y cols, demostraron que los niveles plasmáticos de adrenomedulina eran significativamente más elevados en pacientes con síndrome metabólico ($3,21 \pm 0,52 \text{ ng/ml}$), que en pacientes controles ($1,27 \pm 0,13 \text{ ng/ml}$), la concentración de adrenomedulina se correlaciona positivamente con el grosor de la grasa epicárdica medido por ecocardiografía, un marcador importante de adiposidad visceral ($8,33 \pm 1,2 \text{ mm}$ vs $6,36 \pm 1,08 \text{ mm}$, respectivamente)^{45,46}.

Posiblemente los adipocitos del paciente con síndrome metabólico expresan altos niveles de adipocitoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , del inglés

tumoral necrosis factor- α) el cual a su vez puede inducir la expresión de adrenomedulina en el adipocito de forma autocrina o paracrina⁴⁷. La secreción de adrenomedulina por parte del adipocito pudiera tener efectos protectores ya que este péptido tiene efectos antioxidantes que atenuarían el desarrollo de resistencia a la insulina, dado el efecto deletéreo de los radicales libres en el proceso de disfunción de la célula β pancreática⁴⁸.

3.3.2. Diabetes Mellitus: la presencia del receptor de adrenomedulina a nivel de la célula β pancreática sugiere que este péptido pudiera jugar algún papel en la regulación de la secreción insulínica^{40,41,49}. La adición de adrenomedulina a islotes de Langerhans aislados de ratones produce una inhibición en la secreción insulínica dosis dependiente. De igual manera, el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la adrenomedulina, incrementa hasta 5 veces más la secreción insulínica por parte de la célula β ⁴⁰. Los experimentos realizados in vivo corroboran los resultados obtenidos en islotes aislados, ya que la administración de adrenomedulina indujo inhibición en la secreción de insulina con el incremento concomitante de la glicemia⁴⁰.

Resulta interesante, que la amilina, otro miembro de la familia del CGRP y que es co-secretada con la insulina por la célula β , tiene igualmente efectos inhibitorios sobre la secreción de la insulina⁴⁹.

Para entender el papel de la adrenomedulina en el desarrollo de diabetes mellitus se estudiaron dos grupos poblacionales con diagnóstico reciente de diabetes. El hecho de que sean pacientes de reciente diagnóstico permitió excluir la presencia de complicaciones que pudieran ocasionar daño endotelial vascular, con la consiguiente elevación de adrenomedulina plasmática. Una población incluyó 83 pacientes que se encontraban en un estudio clínico en fase 1 para un agonista β -3

que causaba hiperglucemia en rango diabético.

En este grupo los niveles plasmáticos de adrenomedulina se encontraban elevados con respecto al grupo control. La segunda población estaba constituida por 30 mujeres embarazadas de origen latinoamericano con y sin diagnóstico de diabetes gestacional. Se encontró que las mujeres embarazadas tenían niveles de adrenomedulina superiores a las mujeres no embarazadas y dentro del grupo de las embarazadas no hubo diferencias significativas entre las pacientes con diabetes gestacional y las pacientes sin diabetes gestacional, por lo cual la asociación de adrenomedulina como agente causal de diabetes mellitus sigue estando poco clara⁵⁰.

Resulta más clara la asociación de adrenomedulina con complicaciones crónicas de la diabetes. García-Unzueta y cols. compararon los niveles de adrenomedulina y AMPc, en un grupo de 103 pacientes con diabetes tipo 1 (46 de ellos sin complicaciones, 24 solo con retinopatía, 14 con microalbuminuria pero función renal normal, y 19 con insuficiencia renal) con los de 41 voluntarios sanos.

Se demostró un incremento en los niveles de adrenomedulina en los pacientes con insuficiencia renal o retinopatía; mientras que el resto de los pacientes diabéticos no tenían cambios significativos con respecto a los controles⁵¹. Asimismo, Hayashi y cols⁵² compararon los niveles plasmáticos de adrenomedulina en un grupo de 13 pacientes diabéticos tipo 2 con mal control metabólico, pero sin insuficiencia renal u otras complicaciones crónicas, con un grupo de 20 voluntarios sanos, encontrando niveles plasmáticos de adrenomedulina muy elevados en los pacientes con mal control metabólico, aún en ausencia de insuficiencia renal o complicaciones crónicas. Esto sugiere que la adrenomedulina pudiese ser un marcador eficaz de control metabólico ya que su aumento

podiera deberse al daño endotelial ocasionado por la hiperglucemia.

4. CONCLUSIONES

En conclusión, la adrenomedulina puede ser un marcador de severidad y de evolución de enfermedades como la insuficiencia cardíaca y renal, así como posiblemente también de la hipertensión arterial y la obesidad. Adicionalmente, por su acción vasodilatadora, natriurética y diurética podría ser de utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y renal, con el inconveniente de requerir administración intravenosa por tratarse de un péptido; no obstante, queda la puerta abierta en el futuro para la aparición de agonistas no peptídicos de sus receptores, con el potencial de producir los mismos efectos beneficiosos comentados anteriormente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin, a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192:553-560.
2. Li Y, Jiang C, Wang X, Zhang Y, Shibahara S, Takahashi K. Adrenomedullin is a novel adipokine: adrenomedullin in adipocytes and adipose tissues. *Peptides* 2007;28:1129-1143.
3. Takahashi K, Kikuchi K, Maruyama Y, Urabe T, Nakajima K, Sasano H, Imai Y, Murakami O, Totsune K. Immunocytochemical localization of adrenomedullin 2/intermedin - like immunoreactivity in human hypothalamus, heart and kidney. *Peptides* 2006;27:1383-1389.
4. Ichiki Y, Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Matsuo H, Eto T. Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma. *FEBS Lett* 1994;338:6-10.
5. Ishimitsu T, Miyata A, Matsuoka H, Kangawa K. Transcriptional regulation of human adrenomedullin gene in vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 243:463-470.
6. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin: a multifunctional regulatory peptide. *Endocrine Review* 2000;21:138-167.
7. Sugo S, Minamino N, Shogi H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T, Matsuo H. Production and secretion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cell: augmented production by tumor necrosis factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203:719-726.
8. Kapas S, Catt KJ, Clark AJL. Cloning and expression of cDNA encoding a rat adrenomedullin receptor. *J Biol Chem* 1995;270:25344-25347.
9. McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, Wise A, Brown J, Thompson N, Solari R, Lee MG, Foord SM. RAMP's regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature* 1998;393:333-339.
10. Bouvier M. Oligomerization of G-protein-coupled transmitter receptor. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:274-286.
11. Shimekake Y, Nagata K, Ohta S, Kambayashi Y, Teraoka H, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Matsuo H. Adrenomedullin stimulates two signal transduction pathways, cAMP accumulation and calcium mobilization in bovine aortic endothelial cells. *J Biol Chem* 1995;270:4412-4417.
12. Bayram Z, Golbasi I, Ozdem SS. The role of nitric oxide and potassium channels in the effect of adrenomedullin in human internal thoracic arteries. *Regul Pept* 2010;161: 92-96.
13. Samson WK. Adrenomedullin and the control of fluid and electrolyte homeostasis. *Annu Rev Physiol* 1999;61:363-389.
14. De Matteo R, May CN. Direct coronary vasodilator action of adrenomedullin is mediated by nitric oxide. *Br J Pharmacol* 2003;140:1414-1420.
15. Eto T, Kitamura K, Kato J. Biological and clinical roles of adrenomedullin in circulation control and cardiovascular diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26: 371-380.
16. Lainchbury JG, Cooper GJS, Coy DH, Jiang NY, Lewis LK, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG. Adrenomedullin a hypotensive hormone in man. *Clin Sci* 1997;92:467-472.
17. Parkes DG, May CN. Direct cardiac and vascular actions of adrenomedullin in conscious sheep. *Br J Pharmacol* 1997;120:1179-1185.
18. Tsuruda T, Kato J, Kitamura K, Kuwasako K, Imamura T, Koiwaya Y, Tsuji T, Kangawa K, Eto T. Adrenomedullin: a possible autocrine or paracrine inhibitor of hypertrophy of cardiomyocytes. *Hypertension* 1998;31:505-510.
19. Savoia C, Schiffrin EL. Significance of recently identified peptides in hypertension: endothelin, natriuretic peptides, adrenomedullin, leptin. *Med Clin N Am* 2004;88:39-62.
20. Kato J, Kitamura K, Kuwasako K, Tanaka M, Ishiyama Y, Shimokubo T, Ichiki Y, Nakamura S, Kangawa K, Eto T. Plasma adrenomedullin in patients with primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 1995;8:997-1000.
21. Shinomiya K, Ohmori K, Ohyama H, Hosomi N, Takahashi T, Osaka K. Association of plasma adrenomedullin with carotid atherosclerosis in chronic ischemic stroke. *Peptides* 2001;22:1873-1880.
22. Ishimitsu T, Ono H, Minami J, Matsuoka H. Pathophysiologic and therapeutic implications of adrenomedullin in cardiovascular disorders. *Pharmacol Ther* 2006;111: 909-927.
23. Bunton DC, Petrie MC, Hillier C, Johnston F, McMurray JJV. The clinical relevance of adrenomedullin: a promising profile?. *Pharmacol Ther* 2004;103:179-201.
24. Kato J, Tsuruda T, Kita T, Kitamura K, Eto T.

- Adrenomedullin: a protective factor for blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2480-2487.
25. Pan CS, Zhang J, Yu F, Teng X, Cao CQ, Wu W, Tang CS, Qi YF. Adrenomedullin ameliorates the development of atherosclerosis in apoE ^{-/-} mice. *Peptides* 2010;31: 1150-1158.
 26. Rossi F, Bertone C, Petricca S, Santemma V. Adrenomedullin antagonizes angiotensin II-stimulated proliferation of human aortic smooth muscle cells. *Peptides* 2006;27:2935-2941.
 27. Sata M, Kakoki M, Nagata D, Nishimatsu H, Suzuki E, Aoyagi T, Sugiura S, Kojima H, Nagano T, Kangawa K, Matsuo H, Omata M, Nagai R, Hirata Y. Adrenomedullin and nitric oxide inhibit human endothelial cell apoptosis via a cyclic-GMP independent mechanism. *Hypertension* 2000;36:83-88.
 28. Yoshimoto T, Fukai N, Sato R, Sugiyama T, Ozawa N, Shichiri M, Hirata Y. Antioxidant effect of adrenomedullin on angiotensin II-induced reactive oxygen species generation in vascular smooth muscle cells. *Endocrinology* 2004;145:3331-3337.
 29. Nishikimi T, Tadokoro K, Mori Y, Wang X, Akimoto K, Yoshihara F, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Ventricular adrenomedullin system in the transition from LVH to heart failure in rats. *Hypertension* 2003;41:512-518.
 30. Jougasaki M, Grantham JA, Redfield RR, Burnett Jr. JC. Regulation of cardiac adrenomedullin in heart failure. *Peptides* 2001;22:1841-1850.
 31. Jougasaki M, Rodeheffer RJ, Redfield RR, Yamamoto K, Wei CM, McKinley LS, Burnett Jr. JC. Cardiac secretion of adrenomedullin in human heart failure. *J Clin Invest* 1996; 97:2370-2376.
 32. Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, Uematsu M, Furuichi S, Sakamaki F, Oya H, Kyotani S, Nakanishi N, Goto Y, Masusa Y, Miyakata K, Kangawa K. Hemodynamic, renal and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000;101:498-503.
 33. Jougasaki M, Wei CM, Aarhus LL, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett Jr. JC. Renal localization and actions of adrenomedullin: a natriuretic peptide. *Am J Physiol* 1995; 268: F567-F663.
 34. Ito K, Yoshii H, Asano T, Seta K, Mizuguchi Y, Yamanaka M, Tokonabe S, Hayakawa M, Asano T. Adrenomedullin increases renal nitric oxide production and ameliorates renal injury in mice with unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 2010;183:1630-1635.
 35. Segawa K, Minami K, Sata T, Kuroiwa A, Shigematsu A. Inhibitory effect of adrenomedullin on rat mesangial cell mitogenesis. *Nephron* 1996;74:577-579.
 36. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2010;411:1412-1420.
 37. Ishihara T, Yokota N, Hisanaga S, Fujimoto S, Hirayama N, Kato J, Kitamura K, Eto T. Increased plasma levels of mature form of adrenomedullin in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1999;52:119-123.
 38. Sato K, Hirata Y, Imai T, Iwashina M, Marumo F. Characterization of immunoreactive adrenomedullin in patients on hemodialysis. *Life Sci* 1995;57:189-194.
 39. Cases A, Esforzado N, Vera M, Lario S, López-Pedret J, Jiménez W, Rivera-Fillat F. Niveles elevados de adrenomedulina en pacientes hipertensos en programa de hemodiálisis. *Nefrología* 2000;20:424-430.
 40. Martínez A, Weaver C, Lopez J, Bhatena SJ, Elsasser TH, Miller MJ, Moody TW, Unsworth EJ, Cuttitta F. Regulation of insulin secretion and blood glucose metabolism by adrenomedullin. *Endocrinology* 1996;137:2626-2632.
 41. Martínez A, Kapas S, Miller MJ, Ward Y, Cuttitta F. Coexpression of receptors for adrenomedullin, calcitonin gene-related peptide, and amylin in pancreatic beta-cells. *Endocrinology* 2000;141:406-411.
 42. Lima M, Rosa F, Marin A. Síndrome Metabólico y adiponectina. *Infor Med* 2008;10: 195-201.
 43. Nambu T, Arai H, Komatsu Y, Yasoda A, Moriyama K, Kanamoto N. Expression of the adrenomedullin gene in adipose tissue. *Regul Pept* 2005;132:17-22.
 44. Paulmyer-Lacroix O, Desbriere R, Poggi M, Achard V, Alessi MC, Boudouresque F, Ouafik LH, Vuaroqueaux V, Labuhn M, Dutourand A, Grino M. Expression of adrenomedullin in adipose tissue of lean and obese women. *Eur J Endocrinol* 2006;155: 177-185.
 45. Torres Ch, Lima M, Rosa F, Saadtjian M, Guerra E, Rodney H, Rodney M, Zagala M, Romero-Vecchione E, Bonoli S. Niveles de adrenomedulina en pacientes con síndrome metabólico. *Avances Cardiol* 2010;30 (sup. 1):S40.
 46. Torres Ch, Rosa F, Lima M, Zagala M, Rodney M, Rodney H, Romero-Vecchione E, Guerra E. Asociación entre adrenomedulina plasmática y tejido adiposo epicárdico como predictor de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico. *Avances Cardiol* 2010;30 (sup. 1):S32.
 47. Li Y, Totsune K, Takeda K, Furuyama K, Shibahara S, Takahashi K. Differential expression of adrenomedullin and resistin in 3T3-L1 adipocytes treated with tumor necrosis factor-alpha. *Eur J Endocrinol* 2003;149:231-238.
 48. Shimosawa T, Ogihara T, Matsui H, Asano T, Ando K, Fujita T. Deficiency of adrenomedullin induces insulin resistance by increasing oxidative stress. *Hypertension* 2003;41:1080-1085.
 49. Zudaire E, Cuttitta F, Martínez A. Regulation of pancreatic physiology by adrenomedullin and its binding protein. *Regul Pept* 2003;112:121-130.
 50. Martínez A, Elsasser TH, Bhatena SJ, Pío R, Buchanan TA, Macri CJ, Cuttitta F. Is adrenomedullin a causal agent in some cases of type 2 diabetes?. *Peptides* 1999;20: 1471-1478.
 51. García-Unzueta MT, Montalban C, Pesquera C, Berrazueta JR, Amado JA. Plasma adrenomedullin levels in type 1 diabetes. Relationship with clinical parameters. *Diabetes Care* 1998; 21:999-1003.
 52. Hayashi M, Shimosawa T, Isaka M, Yamada S, Fujita R, Fujita T. Plasma adrenomedullin in diabetes. *Lancet* 1997;350:1449-1450.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen a la Lic. Rosalía Gumina en la Biblioteca del Hospital Universitario de los Andes por la colaboración prestada en la obtención del material bibliográfico utilizado en la presente revisión.

RESPUESTA DE INSULINA A LA CARGA ORAL DE GLUCOSA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD

Joalice Villalobos , Loida Gáffaro de Valera , Matilde García de Blanco , Nora Maulino , Gisela Merino , Marvelys Pérez , Marisol Bolívar .

Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos" Caracas, Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: : Evaluar la respuesta de insulina a la carga oral de glucosa en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad. **Métodos:** Se seleccionaron 220 niños y adolescentes, que consultaron por síntomas inespecíficos de hipoglucemia o exceso de peso en el Servicio de Endocrinología del Hospital JM de Los Ríos, Caracas, Venezuela. Hipoglucemia y/o alteración del metabolismo de los carbohidratos fueron descartadas. La muestra estudiada se categorizó en cuatro grupos de acuerdo al estadio puberal e índice de masa corporal (IMC): Grupo A: prepuberales (Tanner I), IMC < P90; Grupo B: adolescentes (Tanner II-V), IMC < percentil 90; Grupo C: prepuberales (Tanner I), IMC > P90; Grupo D: adolescentes (Tanner II-V), IMC > P90. Glucosa e insulina plasmática se cuantificaron en condiciones basales y a los 30, 60 y 120 minutos posterior a una carga oral de glucosa (1,75 g/kg). **Resultados:** Respecto al estadio puberal, la insulinemia basal fue significativamente más alta en los adolescentes y en los grupos con exceso de peso. La respuesta máxima de secreción de insulina se observó a los 30 minutos post carga de glucosa en todos los grupos con incrementos relacionados con el IMC y estadio puberal, con valores máximos en el grupo de adolescentes con exceso de peso ($p < 0,01$). No se encontraron diferencias significativas en relación a la historia familiar de diabetes. **Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que la prueba de tolerancia oral a la glucosa puede ser de utilidad en los niños y adolescentes con exceso de peso para la evaluación de su riesgo metabólico e iniciar las estrategias de prevención primaria a futuro. **Palabras clave:** Prueba de tolerancia oral a glucosa, insulinemia, niño, adolescente.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the insulin response to an oral glucose load in children and adolescents with overweight and obesity. **Methods:** Two-hundred subjects attending the out-patient endocrinology clinic of the Hospital JM de Los Ríos, Caracas, Venezuela, with unspecific symptoms of hypoglycemia or body weight excess were selected. Hypoglycemia and/or carbohydrate metabolism abnormalities were ruled out. Subjects were categorized according pubertal stage and body mass index (BMI); Group A: pre-pubertal: (Tanner I), BMI <P90); Group B: adolescents (Tanner II-V), BMI <P90; Group C: pre-pubertal (Tanner I), BMI >P90; Group D: adolescents (Tanner II-V), BMI> P90. Plasma glucose and insulin were measured at baseline and 30, 60 and 120 minutes after oral glucose load (1.75 g/kg). **Results:** Basal insulin was significantly higher in adolescents and groups with abnormal body weight, compared with pre pubertal and normal weight respectively. All groups showed a peak insulin

Artículo recibido en: Abril 2009. Aceptado para publicación en: Junio 2010.

Dirigir correspondencia a: Dra. Joalice del Carmen Villalobos Robles.joalice@cantv.net

response at 30 min post oral glucose load; the insulin response was higher as BMI and pubertal stage increased with the highest values in adolescents and body weight excess ($p < 0,01$). No significant differences were observed according diabetes mellitus family history. **Conclusions:** Our results suggest that oral glucose tolerance test might be useful in children and adolescents with body weight excess in order to identify the subjects at risk of metabolic disorders leading to improve prevention strategies in this young population. **Key words:** Oral glucose tolerance test, insulin values, overweight, children, adolescents.

INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina es una condición en la cual, por diferentes factores, existe una menor respuesta tisular a la insulina, con el consiguiente aumento compensatorio de sus concentraciones séricas. En la actualidad, se considera a la resistencia a la insulina como base fisiopatológica de enfermedades como la diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad central¹⁻³.

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes se ha incrementado de la misma manera como lo ha hecho la obesidad⁴. En Venezuela, según los datos de Landaeta-Jimenez y cols⁵, el sobrepeso se incrementó de 11 a 15% en niños de 7 años⁷; Ramírez y cols⁶ reportaron una frecuencia de sobrepeso del 11% y 14% de obesidad en escolares de la ciudad de Mérida. Según los datos del Sistema de Vigilancia Alimentario y Nutricional (SISVAN), la frecuencia de sobrepeso es 26,9% en niños menores de 2 años, 11% en el grupo de 2 a 6 años y 15,8% en los de 7 a 14 años⁷.

Es bien conocido que la obesidad en la infancia es un predictor importante del desarrollo del síndrome metabólico en la edad adulta y las variables asociadas con mayor riesgo son el índice de masa corporal (IMC) y el valor de insulina^{8,9}. Según la Asociación Americana de Diabetes, un IMC en un percentil superior a 85 es considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2, incluso en niños¹⁰.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del exceso de peso sobre la concentración plasmática de insulina basal y su respuesta a la carga de glucosa oral en niños y adolescentes que acudieron al Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños "J. M. de los Ríos", Caracas-Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se seleccionaron 220 niños y adolescentes que consultaron en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos", por síntomas sugestivos de hipoglucemia o por exceso de peso durante los años 1986 a 2001. La presencia de hipoglucemia y/o cualquier alteración del metabolismo de los carbohidratos fue descartada según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes¹¹. Ningún paciente había padecido enfermedades previas ni había realizado modificaciones en su dieta habitual.

Se registraron las siguientes variables demográficas: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), estadio puberal (Tanner), motivo de consulta, antecedentes familiares de diabetes. De acuerdo a los estándares establecidos para nuestra población¹², se consideraron las siguientes categorías de masa corporal (IMC: Kg/m²): sobrepeso: IMC $>P90 \leq P97$, obeso: IMC $<P97$; déficit de peso: IMC $<P10$.

La muestra total fue dividida en cuatro grupos:

Grupo A: prepuberales sin exceso de peso, con estadio puberal Tanner I, IMC <P90.

Grupo B: adolescentes sin exceso de peso, estadio puberal Tanner II-V, IMC <P 90.

Grupo C: prepuberales con sobrepeso u obesidad, estadio puberal Tanner I, IMC >P90.

Grupo D: adolescentes con sobrepeso u obesidad, estadio puberal Tanner II-V, IMC >P 90.

Posterior a un ayuno de 12 horas, en posición decúbito supino, se colocó un catéter endovenoso mantenido permeable con solución salina al 0.9%. Se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral (1,75 g/kg) (Glycolab® o Glucoland®). Se tomaron muestras de sangre venosa en tubos secos sin anticoagulante a los 0, 30, 60 y 120 minutos posterior a la carga de glucosa; en el suero obtenido por centrifugación se cuantificó la glucosa por el método de glucosa hexoquinasa; las alícuotas restantes se almacenaron a -20°C

para posterior procesamiento de la insulina.

El 92% de las determinaciones de insulina se cuantificaron por radioinmunoensayo; el resto se cuantificó por inmunoensayo (INMULITE). Al momento de cambiar el método se comprobó la bioequivalencia entre ambos métodos. Los resultados se presentan como promedio±desviación estándar. Para el análisis estadístico se utilizó t Student y coeficiente de correlación de Pearso cuando fue pertinente. La significancia estadística se estableció con una $p < 0,05$.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra las variables demográficas de los grupos estudiados. El 30% del grupo A mostró déficit ponderal (IMC: 12,7+2,1), sin embargo al comparar su respuesta insulínica con los que no tenían ese déficit, no se encontró diferencia significativa, por lo que se mantienen en el mismo grupo. No hubo diferencia significativa en el género entre los grupos estudiados.

Tabla I. Variables demográficas de acuerdo a masa corporal y estadio puberal.

Grupos	N°	Edad (años)	Sexo (%)		IMC (kg/m ²)
			Femenino	Masculino	
A	85	5,4+2,8	41,2	58,8	15,1+1,6
B	23	12,1+2	60,9	39,1	18,8+1,8
C	53	7,8+2,7	43,4	56,6	24,8+3,5
D	59	12,6+2,3	50,8	49,2	29,3+5,1

Grupo. A: prepuberales B: adolescentes sin exceso de peso; C: prepuberales D: adolescentes con exceso de peso.

En la **tabla II** se muestra la concentración promedio de insulina basal y su respuesta en los cuatro grupos estudiados. En los pacientes sin sobrepeso (**A y B**) se evidencia la influencia de la pubertad en la concentración de insulina tanto basal como su respuesta, siendo esta significativamente mas alta en los adolescentes que en los prepuberales ($p<0,01$).

En los pacientes con exceso de peso (**C y D**) esta diferencia tan significativa no se observó. Al comparar los grupos (A con C) y (B con D)

se observó que la insulina es significativamente mas alta en los prepuberales y en los adolescentes obesos ($p<0,001$).

En todos los grupos el pico máximo de secreción de insulina ocurrió a los 30 minutos; la respuesta en los adolescentes, sin exceso de peso (B), fue significativamente superior a la obtenida en los prepuberales (A) ($p<0,01$ en los tiempos 0', 30' y 120'); $p<0,05$ en el tiempo 60'). Entre los sujetos con exceso de peso, no se obtuvo diferencia significativa.

Tabla II. Insulina ($X\pm DE$) basal y posterior a la carga de glucosa en niños y en adolescentes

Grupos	Insulina (mUI/ml)			
	en cada uno de los intervalos de tiempo			
	0'	30'	60'	120'
A	5,3+2,2†	30,9+22,7†	23,9+18,2†	16,3+11,4†
B	8,7+3,5* φ	56,4+26,3* φ	40,7+28,2* φ	37,1+22,4* φ
C	18,0+17,0	100,5+79,4	82,1+50,8	70,4+48,3
D	19,2+10,3	116,3+83,3	90,0+71,5	72,7+59,3

Grupo A: prepuberales (Tanner I) y con IMC <P90; Grupo B: adolescentes: (Tanner II- V); IMC <P90. Grupo C: prepuberales: (Tanner I);IMC >P90; Grupo D: adolescentes:(Tanner II- V);IMC >P90. * B versus A: $p<0,01$ (T 0',30' y 120') $p<0,05$ (T60') †A versus C: $p<0,001$ φB versus D: $p<0,001$.

La respuesta de insulina fue significativamente mas alta tanto en los prepuberales como adolescentes con exceso de peso respecto a su controles normopeso (grupo A) ($p<0,001$). (Figura 1).

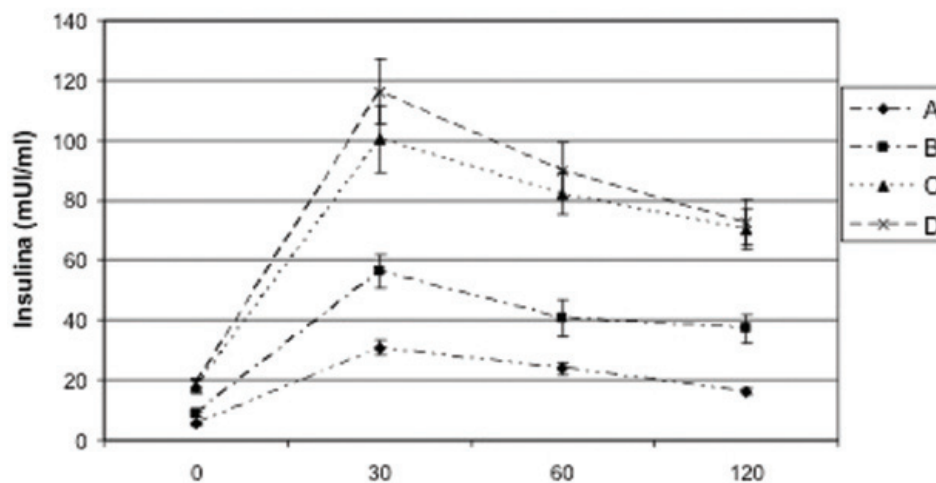


Figura. 1. Respuesta insulínica posterior a la carga de glucosa de acuerdo al estadio puberal y masa corporal. A: prepuberales sin exceso de peso, B: adolescentes sin exceso de peso, C: prepuberales con exceso de peso y D: adolescentes con exceso de peso.

En relación al género, la respuesta insulínica fue superior en el sexo femenino del grupo prepuberal con sobrepeso en los tiempos 30, 60 y 120 minutos, y en el grupo de adolescentes con sobrepeso solo a los 120 minutos ($p < 0.05$). (Tabla III).

La concentración plasmática basal de insulina se correlacionó positivamente con el IMC, ($r = 0,32$ $p < 0,005$). Dentro del grupo de pacientes con exceso de peso los niveles de insulina fueron normales en el 44% de los adolescentes y en

16,9% de los prepuberales, tomando como límites de referencia los resultados obtenidos en los pacientes sin sobrepeso ($X + 2DE$); estos fueron, en prepuberales: 0' 9,8 mU/mL; 30' 76,3 mU/mL ; 60' 60,2 mU/mL y 120' 39,2 mU/mL En adolescentes: 0' 15,7 mU/mL; 30' 109,1 mU/mL; 60' 97 mU/mL y 120' 81,8 mU/mL.

Los antecedentes familiares para diabetes mellitus no mostraron influencia sobre los resultados.

Tabla III. Concentración plasmática de insulina ($X \pm DE$) basal y posterior a carga de glucosa en niños y en adolescentes, según género.

Grupo	Sexo (n)	Insulina (mUI/ml) $X \pm DE$			
		0'	30'	60'	120'
Niños peso <P90 (A)	♀ (35)	5,06±2,3	31,02±22,3	24,39±15,2	18,4±12,7
	♂ (40)	5,52±2,1	30,77±23,3	23,49±20,1	14,76±10,2
Niños peso >P90 (C)	♀ (23)	21,16±20,8	124,05±100,5	96,06±53,4	86,52±57,1
	♂ (30)	15,58±13,2	81,73±52,0†	71,89±47,1†	58,61±37,3†
Adolescentes peso <P90 (B)	♀ (14)	9,78±3,3	51,42±28,2	48,37±34,5	35,98±24,2
	♂ (9)	7,50±3,3	63,28±25,0	32,84±10,5	41,47±19,7
Adolescentes peso >P90 (D)	♀ (30)	21,10±10,6	130,34±96,7	92,16±80,5	86,06±64,7
	♂ (29)	17,28±9,6	101,67±58,4	87,81±62,1	58,95±49,2†

† ♀ vs ♂ $p < 0,05$

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se reporta la concentración promedio de insulina en ayunas y posterior a una carga de glucosa oral en un grupo de niños con diferentes grados de masa corporal y diferentes etapas puberales. Claramente se evidencia la influencia del estadio puberal en aquellos sin exceso de peso y el significativo efecto del exceso de peso sobre la concentración de insulina.

La resistencia a la insulina ha sido evaluada por diferentes índices^{2,13-16}, sin embargo, hasta

el momento ninguno de estos índices ha sido universalmente aceptado ni su aplicabilidad en niños ha sido comprobada. Uno de los índices más usados es el HOMA IR, sin embargo, para Yeni-Korsnshian y cols, éste índice es equivalente a utilizar el valor de insulina en ayunas, además, afirma que la resistencia a la insulina se correlaciona mejor con la respuesta integrada de insulina posterior al test de tolerancia oral a la glucosa¹⁷. Conwel y cols afirman lo mismo en su estudio de validación de índices de insulino-resistencia en niños y adolescentes obesos¹⁸. Diferentes autores han demostrado que los valores de insulina se

incrementan a medida que aumenta la edad del sujeto estudiado^{19,20,21}, sin embargo estos estudios incluyen grupos etarios muy amplios, incluso hasta 15 años, lo que hace suponer que incluyen pacientes con pubertad, período en el que se describe disminución en la sensibilidad a la insulina^{22,23,24,25}.

En nuestro trabajo, al evaluar los prepuberales sin exceso de peso encontramos valores algo superiores en mayores de 7 años en relación a los menores, como previamente ha sido descrito^{19,20}, pero estas diferencias no fueron significativas. Es bien conocido que la secreción de insulina estimulada por glucosa está normalmente incrementada durante la pubertad, respuesta que podría compensar la disminución de la sensibilidad a la insulina inducida por la misma^{26,27}. En nuestro grupo los valores alcanzados en los pacientes puberales fueron significativamente superiores a los prepuberales, lo que corresponde a lo esperado y reportado por otros autores^{20,22}.

Por otra parte, se ha demostrado que la sensibilidad a la insulina disminuye a medida que aumenta el IMC²³; son muchos los trabajos que muestran valores de insulina en pacientes obesos superiores a sus homólogos no obesos^{13,28,29,30}. Esto se corresponde con la correlación que encontramos en nuestros resultados en relación al IMC, además de las diferencias alcanzadas al separar los pacientes de peso normal con aquellos con exceso de peso. A pesar de que algunos sujetos tenían déficit ponderal, la respuesta de insulina con el resto de su grupo no fue significativa.

Es importante resaltar que en nuestro grupo de pacientes con exceso de peso, los prepuberales tienen mayor porcentaje de anormalidad de los valores de insulina que los adolescentes, al compararlos con sus homólogos de peso normal. Esta situación es preocupante, ya que ubica a estos pacientes en situación de riesgo a edades muy tempranas de la vida, lo que podría empeorar el pronóstico de generaciones futuras de adultos, además de presentar las características de síndrome metabólico desde

la infancia y podría estar asociado al aumento de frecuencia de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes. Por otro lado, también debe estar claro que la presencia de obesidad no es necesariamente igual a valores elevados de insulina, ya que existe un grupo importante de pacientes, especialmente adolescentes con valores normales. Los niños obesos (C) ya tienen valores basales y en respuesta la glucosa que no difieren a la de un adolescente obeso (D), esto significa que independientemente de la edad un niño obeso ya tiene una respuesta anormal.

Ha sido señalado que la sensibilidad a la insulina varía de acuerdo al género. Algunos autores han asociado al sexo femenino con menor sensibilidad a la insulina²³, mientras que otros no han encontrado diferencias significativas entre ambos sexos²⁰. En nuestro estudio se evidenciaron valores de insulina superiores en el sexo femenino solo en el grupo de pacientes con exceso de peso, tanto en los valores basales como en los posteriores a carga de glucosa, lo que podría sugerir que el sobrepeso en el sexo femenino podría convertirse en un factor de riesgo agregado.

La asociación de historia familiar de diabetes tipo 2 como factor de riesgo para desarrollar resistencia insulínica ha sido controversial, con grupos a favor^{2,26,27} y otros en contra^{21,31}, en nuestro grupo la historia familiar positiva no tuvo un impacto sobre la respuesta de insulina.

Respecto a los valores referenciales de insulina, existen diversos estudios previos en niños y adolescentes; con variabilidad en el tamaño de la muestra y en la metodología utilizada^{2,13,19,20,22,26, 28-30, 32, 33}. Este trabajo realizado en una muestra seleccionada de niños y adolescentes de nuestra consulta, nos permite tener un valor de referencia, sin embargo, en virtud de los rangos tan amplios observados en las respuestas de insulina, la interpretación de los mismos debe hacerse con precaución, tomando en consideración las características clínicas y la evolución de los pacientes.

De los 220 pacientes analizados, el 36,4%

presentaron valores de insulina fuera de los rangos establecidos para su grupo, al menos en uno de los tiempos, y de éstos, solo en un 5% los valores alterados fueron los intermedios (30 y 60 minutos), por lo que se propone, por razones de costo, cuando esté indicado realizar ésta exploración, utilizar sólo los tiempos basal y 120 minutos.

En conclusión, a pesar de que la prueba de tolerancia oral a la glucosa no está indicada en todos los niños y adolescentes con sobrepeso/obesidad, podría convertirse en una herramienta útil para la evaluación del pronóstico de estos pacientes, y con ello sentar las bases para establecer estrategias de prevención primaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol* 1999;10:3-19.
2. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-787.
3. Osuna AJ. Diabetes Mellitus tipo 2: sobrepeso y obesidad como factores de riesgo. Editorial. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2004;2:1-2.
4. Darrell Nesmith J. Type 2 diabetes Mellitus in children and adolescents. *Pediatr Rev* 2001; 22:147-152.
5. Landaeta-Jiménez M, Macias-Tomei C, Fossi M, García MN, Layrisse M, Méndez-Castellano H. Tendencia en el crecimiento físico y estado nutricional del niño Venezolano. *Arch Venez Puer Ped* 2002;65:13-20.
6. Ramirez I, Bellabarba A.S, Paoli-Valeri M, Arata-Bellabarba G. Frecuencia de obesidad y sobrepeso en escolares de la zona urbana de Mérida-Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2004;2:16-21.
7. Diagnóstico de la Situación Nutricional de los menores de 15 años, Venezuela 1990-2005. Caracas: Dirección SISVAN; 2006; p. 5.
8. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (Syndrome X) in young adulthood. *Diabetes* 2002;51:204-209.
9. Paoli-Valeri M, Pereira A. Síndrome metabólico en el niño y adolescente. Revisión. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2006;4:3-14.
10. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23:381-389.
11. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(suppl 1):S5-S20.
12. López M, Landaeta M, Méndez H, Colmenares R. Índice de masa corporal (Peso kg/m²). *Arch Venez Puer Ped* 1988; 51:10-15.
13. Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini AP. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr* 1995; 126: 690-695.
14. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeften T, Renn W, Gerich J. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:295-301.
15. Soonthornpun S, Setasuban W, Thamprasit A, Chayanunnukul W, Rattarasarn C, Geater A. Novel Insulin Sensitivity Index Derived from Oral Glucose Tolerance Test. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1019-1023.
16. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2402-2410.
17. Yeni-Kornshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy non-diabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000;23:171-175.
18. Conwel LS, Trost SG, Brown WJ, Bath JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2004;27:314-319.
19. Rosenbloom AL, Wheeler L, Bianchi R, Chin FT, Tiwary CM, Grgic A. Aged-adjusted analysis of insulin responses during normal and abnormal glucose tolerance tests in children and adolescents. *Diabetes* 1975; 24:820-828.
20. Lestrade H, Deschamps I, Giron B. Insulin and free fatty acid levels during oral glucose tolerance tests and their relation to age in 70 healthy children. *Diabetes* 1976;25:505-508.
21. Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L, De Luca F, Counts D. Evaluation of insulin resistance syndrome in 5- to 10-year-old overweight/obese African-American children. *Diabetes Care* 2001;24:1359-1364.

22. Caprio C, Plewe G, Diamond MP, Simonson DC, Boulware SD, Sherwin RS, Tamborlane WV. Increased insulin secretion in puberty: A compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *J Pediatr* 1989; 114:963-967.
23. Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO, Eckel RH. Gender and tanner stage in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:172-178.
24. Viso ME, Solano L, Sánchez A. Insulina sérica en niños y adolescentes obesos y eutróficos. *Ann Venez Nutr* 2004;17:3-12.
25. Morales LM, Raleigh X, Fernandez V, Molero-Conejo E. Distribución de las concentraciones de glucosa e insulina basal, HOMA IR y HOMA β cell en niños y adolescentes de la ciudad de Maracaibo, Venezuela. *Rev Méd Chile* 2007;135:205-211.
26. Danadian K, Balasekaran G, Lewy V, Meza M, Robertson R, Arslanian S. Insulin sensitivity in african-american children with and without family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1325-1329.
27. Ryder E, Gómez ME, Fernández V, Campos G, Morales LM, Valbuena H, Raleigh X. Presence of impaired insulin secretion and insulin resistance in normoglycemic male subjects with family history of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;60:95-113.
28. Sudi K, Gallistl S, Payerl D, Aigner R, Möller R, Tafeit E, Borkenstein MH. Interrelationship between estimates of adiposity and body fat distribution with metabolic and hemostatic parameters in obese children. *Metabolism* 200;50:681-687.
29. Paulsen EP, Richenderfer L, Ginsberg-Fellner F. Plasma glucose, free fatty acids, and immunoreactive insulin in sixty-six obese children. *Diabetes* 1968; 17:261-269.
30. Martin MM, Martin AL. Obesity, hyperinsulinism, and diabetes mellitus in childhood. *J Pediatr* 1973;82:192-201.
31. Goran MI, Corongues K, Bergman RN, Cruz ML, Gower BA. Influence of family history of type 2 diabetes on insulin sensitivity in prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:192-195.
32. Parker ML, Pildes RS, Chao KL, Cornblath M, Kipnis DM. Juvenile diabetes mellitus, a deficiency in insulin. *Diabetes* 1968;17:27-32.
33. Cole HS, Epel R. Serum insulin and growth hormone values in children during the oral glucose tolerance test. *Diabetes* 1972;21:16-22.

RESPUESTA DE GLUCOSA E INSULINA: COMPARACIÓN ENTRE DOS TIPOS DE DESAYUNOS Y PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL CON 75g. DE GLUCOSA

Lesbia Guzmán¹, Margarita Rodríguez¹, Manuel Camejo², Melania Izquierdo³

¹Postgrado de Nutrición Clínica, Facultad de Medicina, UCV. ²Cátedra de Medicina, Escuela de Medicina "Luis Razetti". Facultad de Medicina, UCV. ³Escuela de Nutrición y Dietética UCV. Postgrado de Nutrición Clínica, Facultad de Medicina Universidad Central de Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Comparar las respuestas glucémicas e insulinémicas de dos desayunos, con la prueba estándar de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). **Métodos:** En 14 sujetos sanos se realizó la PTGO, con 75 gr de glucosa. Luego, con un intervalo de una semana, se efectuaron las pruebas de tolerancia con dos tipos de desayunos, elaborados con alimentos de uso común en nuestro medio y cuya principal diferencia fue el tipo de carbohidrato. A los 0, 30, 60 y 120 minutos se cuantificó la concentración de glucosa, por el método de glucosa-oxidasa y la insulina por radioinmunoanálisis. Se calculó el área bajo la curva para la respuesta de glucosa e insulina. Para el análisis estadístico se aplicó un análisis de varianza y las pruebas post-test, para determinar la diferencia entre los grupos. **Resultados:** Se observó que la respuesta de glucosa con el desayuno 1 fue significativamente menor ($p < 0.05$) a los 30 y 60 minutos y con el desayuno 2 a los 60 minutos ($p < 0.05$) en comparación con la obtenida con la PTGO. El área bajo la curva (ABC) de glucemia no fue diferente entre los 2 tipos de desayunos y fue significativamente menor que con la PTGO. La respuesta de insulina fue significativamente mas baja a los 120 minutos ($p < 0.05$) con el desayuno 1 (arepa) en relación con el desayuno 2 (pan) y con la PTGO. El ABC de insulinemia no fue diferente entre los desayunos y la PTGO. **Conclusiones:** La respuesta de glucemia postprandial con mezcla de nutrientes es menor que la obtenida con la PTGO, por lo que no debe ser usada con fines diagnósticos. **Palabras claves:** prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO), glucemia post-prandial, respuesta glucémica, respuesta insulinémica.

ABSTRACT

Objectives: To compare the glycemic and insulinemic responses of two breakfasts with the standard oral glucose tolerance test (OGTT). **Methods:** In 14 healthy subjects, the OGTT with 75 g of glucose was performed. After an interval of one week, tolerance tests with two types of breakfasts elaborated with common food in our country, and whose main difference was the type of carbohydrate, were carried out. At 0, 30, 60 and 120 minutes, glucose concentration by the glucose oxidase method and insulin by radioimmunoassay were measured. Areas under the curve (AUC) for glucose and insulin response were calculated. An analysis of variance test was applied to determine the difference between the groups. **Results:** It was noted that the glucose response to breakfast 1 was significantly lower ($p < 0.05$) at 30 and 60 minutes and to breakfast 2 at 60 minutes ($p < 0.05$) compared with that obtained with OGTT. The glucose AUC was not different between

Artículo recibido en: Julio 2010. Aceptado para publicación en: Septiembre 2010.

Dirigir correspondencia a: Dra. Melania Izquierdo: melaizquierdo@gmail.com

the 2 types of breakfasts and was significantly lower than the obtained with OGTT. The insulin response was significantly lower at 120 minutes ($p < 0.05$) with breakfast 1 (arepa) in relation to breakfast 2 (bread) and the OGTT. The insulin AUC was not different between breakfasts and the OGTT. **Conclusions:** The postprandial blood glucose response to mix of nutrients is lower than that obtained with the OGTT, so it should not be used for diagnostic purposes. **Key words:** oral glucose tolerance test (OGTT), post-prandial blood glucose, glycemic response, insulinemic response.

INTRODUCCIÓN

La prueba de tolerancia de glucosa oral (PTGO) es un procedimiento empleado en el diagnóstico de los trastornos del metabolismo de los carbohidratos. Se basa en el suministro de una carga de 75 gramos de glucosa disuelta en 300 ml de agua o preparaciones comerciales existentes en el mercado, las cuales permiten medir la glucosa sanguínea dos horas después de suministrar la carga¹. Por otra parte, en los últimos años se han venido utilizando las determinaciones de glucosa e insulina postprandiales, luego del consumo de desayunos habituales no estandarizados en su composición de nutrientes, con el fin de evaluar la tolerancia a los carbohidratos en sujetos con sospecha de desarrollar intolerancia o diabetes mellitus o para hacer seguimiento terapéutico. Al comparar la respuesta glucémica e insulínica en sujetos sanos, luego de suministrarles una carga de carbohidratos mediante una comida o con la carga de glucosa oral empleada en la PTGO, se ha observado que la respuesta a la una y a las dos horas, es más elevada con la carga de glucosa oral que con la carga dada a través de la comida².

En consonancia con lo anterior y con el objeto de comparar la respuesta de glucosa e insulina producida por una mezcla de nutrientes, con la de la prueba estándar de glucosa (PTOG), se diseñaron dos desayunos con alimentos de uso común en nuestro medio con un aporte calórico de proteínas, grasas y carbohidratos similares³⁻⁵.

MATERIALES Y METODOS

Se seleccionaron 14 individuos voluntarios, sanos (4 masculinos y 10 femeninos), cuyo promedio de edad fue $25,6 \pm 5,3$ años, con un índice de masa corporal (IMC) normal. Se diseñaron dos desayunos con alimentos de consumo diario del venezolano: queso blanco suave, arepa de harina de maíz, pan de trigo tipo canilla, jugo de naranja natural, leche líquida completa, café en infusión y azúcar. La variación entre ambos menús esta dada por el carbohidrato principal, a saber arepa o pan: en el esquema 1 y 2 se presenta el contenido de cada uno.

Para la realización de la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO), se instruyó a los participantes a permanecer en ayunas entre 8 a 14 horas previas, consumir una cantidad suficiente de carbohidratos diarios los tres días anteriores a cada una de las pruebas, evitando cambios en la actividad física habitual en ese mismo período. Igualmente, se sugirió incluir un contenido de 30 a 50 grs. de carbohidratos la cena de la noche previa³.

A cada sujeto se le realizó la PTGO, para lo cual se les suministró 75 g de glucosa (Glucolab®); se extrajeron muestras de sangre a los 0, 30, 60, y 120 minutos posterior a la carga. Luego, con un intervalo de una semana, se efectuaron las pruebas de tolerancia glucosada con los dos tipos de desayunos diseñados, a 7 sujetos se les administró el desayuno 1 y a los otros 7 el desayuno 2. El sujeto en estudio se sometió a

un desayuno específico, tomando en cuenta que cada individuo era su propio control.

CONTENIDO DESAYUNO TIPO 1

ALIMENTOS	CANTIDAD	CALORÍAS	PROTEÍNAS	GRASAS	CARBOH	FIBRA
Queso blanco suave	25 g	78,25	4,58	6,58	0,2	0,0
Arepa de harina de maíz blanco	125 g	210	4,75	0,75	50,63	4,5
jugo de naranja	200 cc	50,0	0,8	0,0	13,9	0,0
Leche completa + 20 cc de café	100 cc	63,0	3,5	3,4	4,7	0,0
Azúcar	10 g	39,8	0,0	0,0	10,0	0,0
Total		441,05	13,63	10,73	79,43	4,5

CONTENIDO DESAYUNO TIPO 2

ALIMENTOS	CANTIDAD	CALORÍAS	PROTEÍNAS	GRASAS	CARBOH	FIBRA
Queso blanco suave	25 g	78,25	4,58	6,58	0,2	0,0
Pan canilla	83 g	244,85	9,46	1,9	49,97	2,573
jugo de naranja	200 cc	50,0	0,8	0,0	13,9	0,0
Leche completa + 20 cc de café	100 cc	63,0	3,50	3,4	4,7	0,0
Azúcar	10 g	39,8	0,00	0,0	10,0	0,0
Total		475,9	18,34	11,88	78,77	2,573

Se suministró a los individuos un formato de consentimiento informado, seguido de un cuestionario que permitió recoger la información sobre la edad, el IMC utilizando las medidas antropométricas talla y peso.

La determinación de la glucemia se realizó por el método enzimático de glucosa-oxidasa (Laboratorio CIENVAR. Código 1144 MT) y la insulinemia se determinó por radioinmunoanálisis con un estuche comercial (DPC coat-a-count, CA-USA).

El área bajo la curva se calculó de acuerdo a la fórmula que le corresponde a cada figura geométrica que representan los incrementos de glucemia e insulinemia postprandiales por

encima de las concentraciones basales⁶. Los resultados se presentan como promedio \pm el error estándar. Se aplicó un análisis de varianza, con el fin de establecer las diferencias entre los promedios de glucemia e insulinemia para los diferentes momentos (0', 30', 60' y 120') y del área bajo la curva.

RESULTADOS

Como se puede observar en la Tabla I, la glucemia en respuesta al desayuno 1 fue significativamente menor ($p < 0,05$) a los 30 y 60 min que la obtenida con la PTGO. Con el desayuno 2, la respuesta fue significativamente menor a los 60 min ($p < 0,05$).

Tabla I. Respuestas de glucemia (mg/dL) obtenidas luego de realizar las pruebas con PTGO y con los 2 tipos de desayunos.

Prueba	Basal	30 Min	60 Min	120 Min
PTGO	76,07±1,92	105,86±4,15	84,50±6,72	74,71±4,16
Desayuno 1	79,21±1,32	91,79±4,33*	67,21±3,63*	69,14±3,13
Desayuno 2	78,64±1,61	93,07±5,33	65,50±4,02*	66,86±2,76

*p<0,05 con respecto a PTOG

Como se puede apreciar en la Tabla II, la respuesta de insulina con los desayunos 1 y 2 fue mayor a los 30 min que la obtenida con la PTGO, sin embargo, la diferencia no fue significativa; a los 60 min la insulinemia fue menor con ambos desayunos (no significativa) y a los 120 min fue significativamente mas baja (p<0,05) con el desayuno 1, mientras que la respuesta obtenida con el desayuno 2 fue similar a la observada con la PTGO.

Tabla II. Respuestas de insulina (mUI/ml) obtenidas luego de realizar las pruebas con PTGO y con los 2 tipos de desayunos.

Prueba	Basal	30Min	60 Min	120 Min
PTGO	2,79±0,48	30,71±4,17	30,21±6,36	24,07±5,41
Desayuno 1	2,93±0,68	39,43±6,71	26,79±4,41	11,00±1,32*
Desayuno 2	3,93±0,55	39,57±6,41	23,86±4,53	22,36±1,52

*p< 0,05 con respecto a PTOG y con respecto al desayuno 2

Como se puede observar en la Tabla III el área bajo la curva de la respuesta de glucosa obtenida con los 2 tipos de desayuno fue significativamente menor que la obtenida con la PTGO. En cuanto al área bajo la curva de la insulinemia, estas no fueron diferentes de la obtenida con la PTGO.

Tabla III. Área bajo la curva de glucosa e insulina en respuesta a la PTGO y a los desayunos 1 y 2.

Prueba	Área glucosa	Área insulina
PTGO	6.331±35	2.159±22
Desayuno 1	4.449±39*	2.003±24
Desayuno 2	4.656±33*	2.334±9

* p< 0,05 con respecto a PTOG

DISCUSIÓN

Los desayunos utilizados en este trabajo representan alimentos frecuentemente consumidos por los venezolanos en horas de la mañana. La variable principal se basó en la fuente del carbohidrato mayoritario proveniente de la arepa o del pan. Es bien conocido que las mezclas de macronutrientes ejercen diferentes respuestas tanto en la glucemia como en la insulinemia^{5,6}.

Las proteínas incrementan la secreción de insulina sin que exista una elevación previa de la concentración de glucosa en sangre^{7,8}. Las proteínas conjuntamente con los carbohidratos incrementan la respuesta de insulina, mientras que las respuestas postprandiales de glucosa no muestran variación.

Por otro lado, la adición de grasa a una mezcla de carbohidratos también mejora la secreción de insulina, disminuyendo la respuesta de glucosa en plasma. Las proteínas y las grasas son particularmente eficaces en la estimulación de la liberación de incretinas (GLP-1 y GIP) intestinales en diferentes grados⁹⁻¹¹.

Según los resultados obtenidos en el presente estudio, las respuestas de glucemia a ambos desayunos fueron menores que las obtenidas con la PTGO.

Un resultado similar fue reportado por Oraá e Izquierdo¹², quienes señalan que este comportamiento se observa cuando los carbohidratos son consumidos en comidas mixtas. Además de la presencia de alimentos proteicos, otro factor que podría haber incidido en la menor respuesta, es la presencia de la lactosa contenida en la leche, cuya enzima digestiva específica secretada en el duodeno posee una acción bastante lenta, limitando su velocidad de absorción¹³. Adicionalmente, se ha reportado que los aminoácidos contenidos en el suero de la leche estimulan en forma aguda la liberación de insulina a los 30', aplanando así la respuesta glucémica¹⁴. De acuerdo a estos resultados, las pruebas realizadas con los diferentes desayunos, al obtener valores de glucemia menores a los de la PTGO, podrían no diagnosticar algunos casos de intolerancia a la glucosa e incluso de diabetes mellitus, por lo que no deben ser utilizadas con fines diagnósticos. Podrían ser usadas para el seguimiento terapéutico individual en pacientes ya diagnosticados.

Aún cuando el área bajo la curva de glucemia no fue diferente entre ambos desayunos, la respuesta fue menor luego de consumir el desayuno con arepa (**tipo 1**) que aquella que contenía pan (**tipo 2**). Ambos alimentos, fueron estudiados en nuestro país por Izquierdo y cols. con el fin de determinar su IG, hallándose que el IG del pan es más alto que el de la arepa¹⁵.

La composición del almidón contenido en los alimentos está relacionada con los carbohidratos disponibles para la acción de las enzimas digestivas. La relación amilasa/amilopectina y el almidón resistente presente en los alimentos, son factores determinantes en las respuestas de glucemia e insulinemia postprandiales. Mientras mayor es el contenido de amilopectina, más se favorece la digestión y absorción del almidón. La pronta hidrólisis de la amilopectina está determinada por el hecho

de poseer una estructura ramificada unida por enlaces 1,6. Los enlaces 1,6 son atacados por la isomaltasa en el intestino y como producto de ello se obtienen pequeñas moléculas de 5 a 9 unidades de glucosa que se absorben rápidamente en el borde en cepillo, lo que refleja una elevación mayor de la glucemia e insulinemia postprandial¹⁶. Existe una cantidad considerable de almidón que escapa a la digestión y a la absorción por parte del intestino delgado en el humano, y que conjuntamente con la fibra dietética, llega al intestino grueso y constituye el llamado almidón resistente (**AR**). Las formas más importantes de AR en la dieta la conforman el almidón retrogradado que se produce por acción del procesamiento de alimentos, el almidón botánicamente encapsulado en su forma natural, y el almidón con estructura de cristalización tipo B, presente en alimentos no cocidos¹⁷.

La harina de maíz precocida contiene 25% de amilosa, 3 grs/100 grs. de materia seca, sugiriendo que la hidrólisis enzimática de la arepa elaborada con este producto pudiese ser relativamente rápida, aunque menor al pan. La utilización de una harina de maíz precocida con alto contenido de amilosa demostró una hidrólisis del almidón más lenta que en la harina de uso regular, independientemente del contenido de carbohidratos disponibles¹⁸. Numerosos autores han reportado que el pan blanco, considerado un alimento con IG alto (98,33 % sobre glucosa 100), produce una respuesta glucémica similar a una carga con glucosa, motivo por el cual ha sido utilizado como alimento patrón en pruebas de IG en sujetos diabéticos y no diabéticos^{19,20}. Sin embargo cuando se consume con otros nutrientes, la respuesta es menor como claramente se muestra en este trabajo.

Aún cuando la respuesta insulínica no fue diferente al comparar los desayunos con la PTGO, es oportuno mencionar que se observó

un mayor estímulo secretor de insulina con ambos desayunos a los 30', el cual pudiese ser explicado por el contenido de aminoácidos. El papel estimulante de los aminoácidos sobre las células β del páncreas en la secreción de insulina, ha sido reportado por varios estudios, así como el efecto aún mayor que estos ejercen sobre la secreción de insulina al consumirse conjuntamente con carbohidratos²¹. Se comparó el contenido de aminoácidos insulinogénicos contenidos en ambos desayunos no encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre los mismos.

El efecto de la fibra dietética sobre la respuesta de glucemia ha sido motivo de muchos estudios, tanto las del tipo soluble como las insolubles. Los mecanismos envueltos en la disminución de los niveles de glucemia postprandiales han sido enunciados de la siguiente manera: (1) aumentan la viscosidad intestinal obstaculizando la difusión de la glucosa, (2) ligándose a la glucosa y disminuyendo su disponibilidad en el intestino delgado, (3) retardando la acción de la α -amilasa encapsulando el almidón y probablemente inhibiendo la acción de esa enzima de forma directa²².

Las frutas cítricas como la naranja y su jugo, poseen ácidos orgánicos y aniones acídicos que pueden disminuir el vaciamiento gástrico y por lo tanto disminuir la respuesta glucémica postprandial, aunque las sustancias responsables y el mecanismo de acción a través de los cuales se produce este efecto no ha sido identificado²³. Igualmente, la pectina contenida en el jugo de naranja, pudo haber tenido un efecto en la disminución de las curvas de glucemia observada en ambos desayunos. La fibra soluble, debido a su propiedad hidrofílica, produce aumento de la viscosidad intestinal. Es pertinente mencionar el estímulo sensorial producido por la ingestión de alimentos a través del gusto y masticación, conocido como fase cefálica en la cual existe

liberación del polipéptido pancreático antes de la absorción de los nutrientes. La importancia fisiológica de las respuestas hormonales en esta fase pre-absortiva ha sido demostrada experimentalmente mediante el bloqueo de la liberación de insulina en dicha fase cefálica, con la consecuente hiperglucemia²⁴. Este efecto no se habría producido con la PTGO.

Se concluye que la respuesta de glucemia postprandial con mezclas de nutrientes (proteínas, grasas y carbohidratos) es menor que la obtenida con la **PTGO** y por tanto no la pueden sustituir en términos de diagnóstico para los trastornos de la tolerancia a la glucosa y de diabetes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Diabetes Care 2001;24:S5-S20.
2. Kelly W, Wulff J, Reigel D, Fitzgerald D. Oral carbohydrate tolerance test. Arch Intern Med 1964;113:641-651.
3. Asociación Latinoamericana de Diabetes para el diagnóstico y manejo de la diabetes Mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencias. Guías A.L.A.D. 2000;1-6.
4. Jenkins D, Wolever T, Taylor R. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. AJCN 1981;34:362-366.
5. Wolever T, Jenkis D. The use of the glycemic index in predicting the blood glucose response to mixed meals. AJCN 1986;43:167-171.
6. Gatti E, Noé D, Pazzucconi F. Differential effect of unsaturated oils butter on blood glucosa and insulina response to carbohydrate in normal volunteers. Am J Clin Nutr 1992;46:161-165.
7. Spiller GA, Jensen CD, Pattison TS. Effect of protein dose on serum glucose and insulin response to sugar. Am J Clin Nutr 1987;46:474-480.
8. Simpson RW, Mc Donald J, Wahlqvist ML, Altey L, Autch K. Macronutrients have different metabolic effect in nondiabetics and diabetics. Am J Clin Nutr 1985;42:449-453.
9. Krezowski PA, Nuttall FQ, Gannon MC. The effect protein ingestion on the metabolic response to oral glucose in normal individuals. Falta nombre revista 1984;26:50-44.
10. Nuttall FQ, Gannon M, Wald J Ahmed M. Plasma glucose and insulin profiles in normal subjects ingesting diets of varying carbohydrate, fat and protein content's Am Coll Nutr 1985;4:437-450.

11. Collier G, Mc Lean A, O'Dea K. Effect of co-ingestion of fat on the metabolic responses to slowly and rapidly absorbed carbohydrates. *Diabetologia* 1984;26:50-54.
12. Oráa E, Izquierdo M. Índice glucémico e insulinemia postprandial de un carbohidrato complejo combinado con grasa y proteínas. *An Ven Nutr* 1988;1:70-76.
13. Levin R. Carbohydrates. En *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9 ed. Filadelfia: Lea & Febiger; 1998. P.49-65. Nielsen O. On oscillations of blood-sugar values within brief periods and the blood-sugar curve on uniform ingestion of glucose. *Bioch J* 1928;22-II:1490-1498.
14. Anders H. Effect of whey on blood glucose and insulin responses to composite breakfast and lunch meals in type 2 diabetic subjects. *Am J Clin Nutr* 2005;82:69-75.
15. Izquierdo M, Oráa E. Índice glucémico e insulinémico de alimentos ricos en carbohidratos. *Informe Med* 2004;5:205-214.
16. Van Amelsvoort JM. Amylose-amylopectin ratio in a meal affects postprandial variables in male volunteers. *Am J Clin Nutr* 1992;55:712-718.
17. Englyst HN, Kingman SM, Cummings JH. Classification and measurement of nutritionally important starch fractions. *Eur J Clin Nutr* 1992;46: Suppl 2:S33-50.
18. Granfeldt Y, Drews A, Bjorck I. Arepas made from high amylase corn flour produce favorably low glucose and insulin responses in healthy humans. *J Nutr* 1995;125:459-465.
19. Jenkins DA. Starchy foods and glycemic index. *Diabetes Care* 1988;11:149-159.
20. Jenkins DJA, Jenkins AL, Wolever TMS. Low glycemic index: lent carbohydrate and physiological effects of altered food frequency. *Am J Clin Nutr* 1994; Suppl 59: 7065-7095.
21. Lennox W, Bellinger M. Comparison of blood sugar curves following ingestion and intravenous injection of glucose. *Arch Int Med* 1927;40:182-194.
22. Van Loon L. Plasma insulin responses alter ingestion of different amino acids or protein mixtures with carbohydrate. *Am J Clin Nutr* 2000;72:96-105.
23. Ou S. In vitro of possible role of dietary fiber in lowering postprandial serum glucose. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 1026-1029.
24. Trout D, Behall KM. Prediction of glycemic index among high sugar, low-starch foods. *Int J Food Sci Nutr* 1999;50:135-144.
25. Teff K. Nutritional implications of the cephalic-phase reflexes: endocrine responses. *Appetite* 2000; 34:206-213.

MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES EN ADOLESCENTE: EXTENSIÓN DE LA TIROIDECTOMÍA Y NECESIDAD DE TERAPIA ABLATIVA.

*Mercedes Santomauro¹, Yajaira Briceño¹, Mariela Paoli-Valeri¹, Demian Spinetti,
Lucía Villamizar¹, Leoniana Bustillos, Ana Becerra¹, Rafael Salinas³.*

¹Unidad de Endocrinología, ²Servicio de Cirugía Oncológica, ³Medicina Nuclear, Universidad de los Andes-Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: Presentar el caso de una adolescente con microcarcinoma papilar de tiroides, patología de manejo terapéutico controversial. **Caso Clínico:** Adolescente femenina de 15 años de edad, quien presentó aumento de volumen en región lateral izquierda del cuello de 4 años de evolución, de crecimiento lentamente progresivo, al inicio indoloro, posteriormente disfagia con dolor a la palpación, motivo por el cual se le realizó tiroidectomía sub-total. Estudio anatomopatológico de la pieza reportó microcarcinoma papilar de 6 mm de diámetro, sin infiltración capsular. Es referida para valoración por Medicina Nuclear y seguimiento por el servicio de Endocrinología. Se encuentran escasos restos tiroideos bilaterales eutópicos. El tumor papilar <1 cm, en ausencia de invasión capsular, infiltración a ganglios, metástasis locales o a distancia, se consideró de bajo riesgo, por lo que se decidió no completar la tiroidectomía ni administrar terapia ablativa. Se inició terapia supresiva con levotiroxina. Se planteó seguimiento clínico, paraclínico (perfil tiroideo y tiroglobulina, a pesar de restos tiroideos, para detectar elevaciones sobre el nivel basal) e imagenológico con ultrasonido de cuello. Actualmente, adolescente en buenas condiciones generales con parámetros de seguimiento estables. **Conclusiones:** El microcarcinoma papilar de tiroides tiene bajo riesgo de recurrencia y de mortalidad. La extensión de la cirugía es controversial, tiroidectomía total es la indicada para algunos y lobectomía ampliada para otros. La terapia ablativa postoperatoria no ha demostrado ser beneficiosa y la terapia supresiva con levotiroxina es de utilidad. Según el curso clínico y la respuesta al tratamiento, el riesgo de recurrencia y mortalidad debe ser re-evaluado periódicamente, siempre prevaleciendo el juicio clínico. **Palabras clave:** Microcarcinoma papilar de tiroides, adolescente, tratamiento.

ABSTRACT

Objective: To report the case of a teenager with papillary thyroid microcarcinoma, pathology with controversial therapeutic management. **Clinical Case:** Adolescent women 15 years of age, who presented a painless lowly progressive increase in volume of 4 years of evolution on the left lateral region of the neck. Subsequently dysphagia with tenderness, reason why subtotal thyroidectomy was performed. Pathologic study reported papillary microcarcinoma of 6 mm in diameter, without capsular infiltration. She was referred for evaluation by Nuclear Medicine and monitoring by the Endocrinology service. Few bilateral eutopic thyroid remnants were found. A papillary tumor <1 cm, in the absence of capsular invasion, lymphinfiltration, local or distant metastasis, was considered low risk, so it was decided not to complete

Artículo recibido en: Noviembre 2010. Aceptado para publicación en: Enero 2011.

Dirigir correspondencia a: Dra. Mariela Paoli de Valeri: paolimariela@hotmail.com

the thyroidectomy and do not administer ablative therapy. It started with levothyroxine suppressive therapy. It was decided to follow up the patient by clinical, laboratory (thyroid profile and thyroglobulin, in spite of thyroid remnants, to detect elevations above baseline) and ultrasound. Currently the patient is in good general condition with stable tracking variables. **Conclusion:** Papillary thyroid microcarcinoma has low risk of recurrence and mortality. The extent of surgery is controversial, total thyroidectomy is indicated for some and expanded lobectomy for others. Postoperative ablative therapy has not proven beneficial and levothyroxine suppressive therapy is useful. According to the clinical course and response to treatment, the risk of recurrence and mortality should be re-evaluated periodically, always prevailing clinical judgment. **Key words:** papillary thyroid microcarcinoma, adolescent, treatment.

INTRODUCCIÓN

El microcarcinoma papilar de tiroides (MCPT) constituye un subtipo de carcinoma papilar definido por la OMS como un tumor de 1 cm o menos de diámetro mayor¹⁻³. Su pronóstico es en general excelente, aunque se han reportado metástasis a distancia e incluso muerte^{2,4}. Las alternativas para el manejo siguen siendo controversiales. Se presenta el caso de una adolescente de 15 años de edad, con MCPT, detectado incidentalmente durante la evaluación histopatológica, después de realizar tiroidectomía subtotal por bocio doloroso. Se presenta discusión y revisión sobre el manejo de esta patología.

CASO CLÍNICO

Adolescente femenina de 15 años, quien refirió cuadro clínico de 4 años de evolución, dado por aumento de volumen en región lateral izquierda del cuello, crecimiento lentamente progresivo, al inicio indoloro, sin otros concomitantes; posteriormente aparece disfagia y dolor a la palpación. Se le realizó tiroidectomía subtotal. La biopsia evidenció hallazgos histológicos compatibles con microcarcinoma papilar, de 6 mm de diámetro, sin infiltración capsular, por lo que es referida al Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes para valoración por Medicina Nuclear y seguimiento por el servicio de Endocrinología. En la evaluación de restos postquirúrgicos se encontraron

escasos restos tiroideos bilaterales eutópicos. Luego de discusión del caso y tomando en cuenta las recomendaciones de los consensos Venezolano⁵ y Europeo⁶ para el manejo de cáncer diferenciado de tiroides, así como la revisión realizada por la Asociación Americana de Tiroides⁷, la paciente se catalogó de bajo riesgo, por la ausencia de invasión capsular, infiltración a ganglios y metástasis locales o a distancia y se consideró que no era necesario completar la tiroidectomía ni administrar terapia ablativa. Se inició terapia supresiva con levotiroxina y se planteó seguimiento clínico, paraclínico, con perfil tiroideo y tiroglobulina, a pesar de restos tiroideos, con el fin de detectar elevaciones sobre el nivel basal, e imagenológico, con ultrasonido de cuello. Actualmente, adolescente en buenas condiciones generales con parámetros de seguimiento estables, aunque con TSH no suprimida, por lo que hubo necesidad de aumentar la dosis de levotiroxina (**Tabla I**).

Tabla I. Paraclínica de la paciente en el postoperatorio, 10 días recibiendo levotiroxina.

Fecha	TSH	T4L	Tiroglobulina
26/03/10	1,13	1,09	0,66
Referencia	0,3-4,5	VN: 0,8-2 ng/ml	

DISCUSIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente⁵. De estos, el cáncer papilar comprende el 75-80% de los cánceres tiroideos que se diagnostican⁸. Una categoría especial dentro del cáncer papilar, corresponde al MCPT, definido según la OMS como un tumor cuyo eje principal, no excede a 1 cm^{1,9,10}.

El MCPT constituye alrededor del 25% de los cánceres papilares¹¹ y es un tumor relativamente frecuente; estudios en autopsias han revelado que entre un 2,5% hasta un 35% de la población general se ve afectada por MCPT¹²⁻¹⁴; una alta frecuencia también fue descrita en tiroidectomías indicadas por patología tiroidea benigna⁹, lo cual demuestra el bajo potencial metastásico de estas lesiones. El MCPT usualmente presenta un curso benigno, pronóstico muy favorable, con una supervivencia del 97% a los 20 años¹¹; otras series reportan tasa de mortalidad de 0-1% aunque se han comunicado casos de metástasis a distancia e incluso muerte por microcarcinomas^{15,16}. Los factores de riesgo de agresividad identificados son la edad menor de 15 o mayor a 45 años, sexo masculino, historia familiar de cáncer de tiroides, invasión capsular o vascular, invasión linfoganglionar y/o metástasis a distancia^{5,7,17}. Nuestra paciente no presentaba ninguno de estos factores de riesgo, excepto quizás la edad límite de 15 años; en tal sentido, fue catalogada como paciente de bajo riesgo tanto para recurrencia del tumor como para mortalidad.

Existen innumerables aspectos a considerar en la conducta a seguir ante el cáncer papilar de tiroides y la estratificación de riesgo es vital en la planificación terapéutica. Su finalidad es categorizar a los pacientes que presentan alto riesgo de morir por su enfermedad y tratarlos

agresivamente con cirugía y radioyodo, mientras que, los demás pacientes considerados de bajo riesgo pueden ser tratados menos agresivamente⁵. En general el tratamiento del cáncer papilar de tiroides consiste en cirugía, radioyodo y terapia supresiva con levotiroxina.

Según algunos autores, para pacientes con cáncer de tiroides mayor de 1 cm el procedimiento quirúrgico inicial debe ser una tiroidectomía total o casi total, mientras que la realización de cirugías menos agresivas, incluso lobectomía ampliada (lobectomía + istmectomía), podría ser suficiente para carcinomas papilares pequeños, menores de 1 cm, unifocales, intratiroides, sin antecedente de irradiación de cara o cuello y sin metástasis cervical o a distancia^{6,7}. Se debe mencionar que no todos los autores están de acuerdo al respecto, ya que algunos estudios han mostrado que la realización de tiroidectomía total o casi total en pacientes de bajo riesgo, también puede disminuir la frecuencia de recurrencias y de mortalidad por el cáncer¹⁸⁻²⁰.

De hecho, el Consenso Venezolano sobre el Cáncer diferenciado de tiroides recomienda la tiroidectomía total para todos los casos de citología o corte congelado positivo para malignidad, incluyendo pacientes de bajo riesgo. Además, refiere que el único caso en que se indicaría cirugía parcial en cáncer de tiroides, sería cuando el cáncer se encuentre en la biopsia definitiva de la pieza operatoria, siempre y cuando sea de bajo riesgo y menor de 1 cm⁵.

A nuestra paciente se le realizó una tiroidectomía subtotal por un bocio doloroso persistente y el diagnóstico de MCPT se hizo en la biopsia de la pieza operatoria obtenida; se demostró que el tumor era pequeño, de 6 mm, se había resecado completamente, no había infiltración a cápsula

ni a vasos. De acuerdo a la literatura⁵⁻⁷, se consideró que éste tratamiento quirúrgico era suficiente y se descartó la necesidad de completar la tiroidectomía, la cual estaría sin duda indicada en casos de tumores mayores de 1 cm, multifocales y con enfermedad extratiroidea.

La administración de radioyodo luego de la cirugía en el cáncer bien diferenciado de tiroides tiene por objeto: 1.-Destruir cualquier foco tumoral microscópico para disminuir recurrencia y mortalidad, 2.-Destruir el tejido tiroideo normal residual para facilitar la detección temprana de recurrencia basada en los niveles de tiroglobulina o en el rastreo corporal con ¹³¹I, y 3.-Detectar tumores o metástasis previamente no diagnosticadas en el rastreo realizado 2 a 5 días después de la administración del radioyodo⁶. Un gran número de estudios retrospectivos han demostrado una reducción significativa en la frecuencia de recurrencia²¹⁻²³ y en la mortalidad por cáncer de tiroides^{21,22} con el uso de radioyodo como terapia adyuvante, sin embargo, éstos beneficios no se han evidenciado en aquellos pacientes con bajo riesgo, sino en aquellos con tumores mayores de 1,5 cm o con enfermedad residual después de la cirugía^{8,21,24}. En consecuencia, la terapia con radioyodo después de la cirugía no se recomienda en los pacientes con MCPT, como es el caso de nuestra paciente; al respecto hay acuerdo en la mayoría⁵⁻⁷.

Particularmente preocupa en estos pacientes que con la presencia de tejido tiroideo sea difícil el seguimiento con niveles de tiroglobulina para detección de recurrencias o metástasis, lo cual es necesario a pesar de la baja agresividad del MCPT; se consideró en nuestro caso hacer seguimiento teniendo como base los niveles actuales de tiroglobulina de la paciente.

La terapia supresiva con levotiroxina después de la cirugía y el radioyodo tiene una doble función; en primer lugar dar el aporte necesario de hormona tiroidea para evitar el hipotiroidismo y en segundo lugar, inhibir el crecimiento de células de un posible cáncer residual a través de la disminución del principal estimulante de la tiroides, la TSH, hasta niveles menores o iguales a 0,1 mU/L6. Varios estudios han demostrado una mayor supervivencia libre de recurrencias cuando los niveles de TSH están suprimidos a <0,1 mU/L, sobre todo en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad²⁵⁻²⁶, mientras que en pacientes con estadios muy leves, el beneficio es mucho menor y no pareciera necesaria una supresión tan agresiva²⁶. Por ello, esta terapia supresiva en los casos de pacientes de bajo riesgo, como nuestra paciente que presenta MCPT, está indicada a dosis más bajas, para lograr un nivel de TSH hacia el límite inferior, alrededor de 0,5 mU/L. Se debe hacer seguimiento de los niveles de TSH y T4L y titulación de la dosis de levotiroxina periódicamente para evitar el hipotiroidismo subclínico⁶.

Se concluye que el MCPT, un subtipo del cáncer papilar de tiroides, cuyo diagnóstico se ha incrementado en los últimos tiempos, a la par de los avances imagenológicos y tecnológicos, en ausencia de invasión extratiroidea, es considerado de Bajo Riesgo y asociado con pronóstico excelente. La extensión de la cirugía es controversial en estos casos, tiroidectomía total es lo indicado para algunos autores y lobectomía ampliada para otros. La terapia ablativa postoperatoria no ha demostrado ser beneficiosa y la terapia supresiva con levotiroxina es de utilidad. Según el curso clínico y la respuesta al tratamiento, el riesgo de recurrencia y mortalidad debe ser re-evaluado periódicamente, siempre prevaleciendo el juicio clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumours: a commentary on the second edition. *Cancer* 1989;63:908-910.
2. Jacquot-Laperrière S, Timoshenko A, Dumollard J, Peoc'h M, Estour B, Martin C, Prades JM. Papillary thyroid microcarcinoma: incidence and prognostic factors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:935-939.
3. Sakorafas G, Stafyla V, Kolettis T, Tolumis G, Kassaras G, Peros G. Microscopic papillary thyroid cancer as an incidental finding in patients treated surgically for presumably benign thyroid disease. *J Postgrad Med* 2007;53:23-26.
4. Pacini F, Castagna M, Brilli L, Pentheroudakis G. Differentiated thyroid cancer: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:143-146.
5. García J, Pérez A, Mata F, Lugo J, García F, Altamari R, et al. Reunión de consenso en cancer diferenciado del tiroides. *Rev Venez Oncol* 2005;17:229-240.
6. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit J, Wiersinga W and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
7. Cooper D, Doherty G, Haugen B, Kloos R, Lee S, Mandel S, Mazzaferri E, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman S, Steward D, Tuttle M. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1-48.
8. Cobin R, Gharib H, Bergman D, Clark O, Cooper D, Daniels G, Dickey RA, Duick DS, Garber JR, Hay ID, Kukora JS, Lando HM, Schorr AB, Zeiger MA, Thyroid Carcinoma Task Force. AAACE/AAES Medical/Surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 2001;7:202-220.
9. Lo C, Chan W, Lang B, Lam K, Wan K. Papillary Microcarcinoma: Is there any difference between clinically overt and occult tumors? *World J Surg* 2006;30:759-766.
10. Page C, Biet A, Zaatar R, Charlet L, Strunski V. Microcarcinomes papillaires de la thyroïde: quelle attitude thérapeutique?. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;37:649-656.
11. Faure E, Gandur M, Paris A, Alba P, Lutfi R, Ferreiro L, De Sanzo P. Microcarcinomatiroideo. Experiencia retrospectiva de los últimos 20 años. *Glánd Tir Paratir* 2008;17:18-21.
12. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" Wnding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985;56:531-538.
13. Harwood J, Clark OH, Dunphy JE. Significance of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1978;136:107-112.
14. Nasir A, Chaudhry AZ, Gillespie J, Kaiser HE. Papillary microcarcinoma of the thyroid: a clinico-pathologic and prognostic review. *In Vivo* 2000;14:367-376.
15. Gülben K, Berberoğlu U, Çelen O, Mersin H. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid-factors affecting lymph node metastasis. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:25-29.
16. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Yamashita H, Uchino S, Watanabe S, Kawamoto H. Extra capsular invasion of lymph node metastasis a good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer* 1999;86:842-849.
17. Watkinson J. The British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer in adults. *Nucl Med Commun* 2004;25:897-900.
18. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Ober AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002;26:879-885.
19. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am J Surg* 1997;174:474-476.
20. Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer: re-examination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg* 1998;133:419-425.
21. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414-424.
22. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-428.
23. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, Ordóñez NG. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:714-720.
24. Mazzaferri EL. Thyroid remnant 131I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997;7:265-271.
25. Pujol P, Dares JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4318-4323.
26. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Ross DS, Skarulis M, Maxon HR, Sherman SI. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006;16:1229-1242.

ERRATA

En los resúmenes presentados en el XII Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo 2010, publicados en la Rev Venez Endocrinol Metab 8(2); 2010 en la pag 55,

aparece:

DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y HALLAZGOS DE LA RETINOPATÍA POR ESTUDIO FOTOGRÁFICO DE LA RETINA

Franklin Matute, Glida Hidalgo, Carlos Albano, Alfonso J. Rodríguez-Morales

Debe leerse:

DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y HALLAZGOS DE LA RETINOPATÍA POR ESTUDIO FOTOGRÁFICO DE LA RETINA

Marvelys Pérez, Laura González, Luz Rondón, Ángela Farías, María Esperanza Velásquez, Maximiliano Alza

Instrucciones a los autores

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo es una revista arbitrada e indexada y considera para su publicación trabajos relacionados con esta especialidad. Publica editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, comunicaciones breves, cartas dirigidas al editor, conferencias de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de patologías endocrino-metabólicas, resúmenes presentados en congresos y programas de formación promovidos por sociedades científicas nacionales o internacionales.

PREPARACION DEL MANUSCRITO

Primera página: Título del artículo: Corto, informativo y preciso. Nombre y apellido de los autores; afiliación institucional. Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia. Título en inglés.

Resumen: Elaborado con un máximo de 300 palabras, debe reflejar de forma clara y precisa el contenido del artículo. La estructura del resumen depende del tipo de artículo. A continuación, palabras clave: de 3 a 10. **Abstract:** Todos los trabajos deben incluir el resumen en inglés.

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

Artículo original: Resumen: Objetivos, métodos, resultados, conclusiones.

Introducción: Se describen los fundamentos y objetivos del trabajo.

Materiales y Métodos: Señalar tipo de trabajo, diseño, muestra, descripción del procedimiento utilizado, de los métodos analíticos y estadísticos aplicados.

Los estudios en humanos deben ir acompañados con la carta de aceptación ética del comité de investigación; los realizados con animales de laboratorio deben indicar si se han seguido las normas respecto al uso y cuidados de los mismos.

Resultados: No repetir en el texto todos los datos incluidos en tablas y figuras.

Discusión y conclusiones: Evitar afirmaciones no contrastadas y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos. Referencias Bibliográficas.

Caso clínico: Resumen: Objetivos, caso clínico y conclusiones.

Introducción: Intención o motivo de la presentación del caso.

Caso Clínico: Descripción con datos del paciente, motivo de consulta, enfermedad actual, antecedentes personales y familiares pertinentes, datos positivos al examen físico, de laboratorio y de imagenología; diagnóstico planteado, tratamiento y evolución.

Discusión y conclusiones: Destacar la importancia de la presentación del caso y evitar afirmaciones y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos. Referencias Bibliográficas.

Cartas al editor: Textos cortos en referencia a anteriores artículos publicados en la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Deberán expresar claramente la referencia del artículo previo con el que pretenden suscitar reflexiva y respetuosa controversia. La editorial remitirá copia de la carta al autor original, facilitando la publicación simultánea de la misma y su réplica si existiere. Su contenido debe estar resumido en un máximo de 500 palabras, se puede incluir una sola ilustración y 5 referencias. El contenido debe ser original y no haber sido publicado anteriormente. El comité editor de la revista decide acerca de la publicación de la misma. Los autores a quien se refiere la carta, pueden enviar su respuesta si la consideran

pertinente y la misma será publicada.

Referencias bibliográficas: éstas deben ser pertinentes y actualizadas, deben citarse en el texto con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. Se deben abreviar los nombres de la revista según el estilo utilizado por el Index Medicus.

Artículo de revista: Apellidos e iniciales del nombre de todos los autor(es), título del artículo, título abreviado de la revista; año; volumen y páginas inicial - final. Ejem: Brownie C, Habicht JP, Cogill B. Comparing indicators of health and nutritional status. Am J Epidemiol 1986;124:1031-1035.

Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista: World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1992;70:17-23.

Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios etc: Koeberle F. Pathologic anatomy of enteromegaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103.L

Libros de autores individuales: Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974: 215-217.

Un capítulo de libro: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-472.

Informes y documentos completos sin autor: National Center for Health Services Research. Health technology assessment reports, 1984. Rockville, Maryland: National Center for Health Services Research; 1985; DHHS publication no (PHS) 85-3373. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA 22161.

Sitios en Internet: Pritzker TJ. An early fragment from Central Nepal. Ingress Communications. Disponible: <http://www.ingress.com/> ~Accesado 8 Junio 1995.

Tablas: Deben ser autoexplicatorias, suplementar pero no duplicar el texto y presentarse en páginas separadas, formato Word básico 1. Deben enumerarse con números romanos y tener un título breve y claro; cada columna debe contener un encabezado corto; todos los símbolos y abreviaciones utilizadas tienen que estar claramente definidas al pie de la tabla. No utilizar colores de fondo ni efectos como sombreado o surrallado.

Ilustraciones (figuras): Gráficos, diagramas y fotografías, deben agregar información y no duplicarla. Se numeran con números arábigos y la leyenda se coloca en la parte inferior. Se identifica la fuente si se ha tomado de otra publicación.

Tablas y figuras: Se elaboran en blanco y negro y el número total no mayor de seis. No aplicar efectos de sombra, 3D, plantillas predefinidas con color de Power Point o Word.

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

Unidades de medida: Emplear las unidades del Sistema Internacional (SI).

PRESENTACIÓN Y ENVÍO

El trabajo debe ser enviado al Editor-Director por correo electrónico: rvdeme@gmail.com . El envío del manuscrito implica una declaración del autor de que el mismo no ha sido publicado previamente o está siendo simultáneamente evaluado en otra revista. Es indispensable que todos los autores firmen la planilla en relación con: Conflicto de intereses, autoría, responsabilidad científica, consenso y derechos de autor.

PROCESO EDITORIAL

Todos los manuscritos enviados a la revista son revisados inicialmente por el Comité Editor el cual, acusará recibo del mismo, informará de su evaluación y se reserva el derecho de aceptar, modificar o rechazar cualquier trabajo.

Los trabajos serán evaluados a ciegas por una terna arbitral. Para ello se recurre a evaluadores nacionales o internacionales, preferiblemente externos al comité editor de la revista. Los autores tienen la posibilidad de sugerir como posibles árbitros hasta 2 nombres de expertos en el área relacionada con el manuscrito. El comité editor se reserva el derecho de hacer correcciones tendientes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista.

Conflicto de intereses: Todos los autores de trabajos originales deben comunicar por escrito la existencia de la relación financiera o personal con cualquier entidad pública o privada de la cual se pudiera derivar algún posible conflicto de interés. El autor primer firmante del manuscrito de referencia, y el autor para correspondencia, en su nombre y en el de todos los autores firmantes, declaran que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

Autoría, responsabilidad científica y consenso: Solo aquellos individuos que han contribuido directamente al contenido intelectual del trabajo, diseño, adquisición de los datos, análisis e interpretación son incluidos como autores. Todos los autores deben manifestar por escrito su consenso para la versión enviada a publicación.

Derechos de autor: Una vez aceptado el trabajo, los autores ceden a la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo en exclusiva y con facultad de cesión a terceros, para un ámbito territorial mundial y por toda la duración de dichos derechos, el derecho a reproducir, editar, revisar, resumir, condensar y traducir el manuscrito, a distribuirlo y comunicarlo públicamente, incluida su puesta a disposición interactiva, para lograr su mayor difusión (Copyright). Los autores garantizan que es un trabajo propio, que no es copia, que no está o ha sido publicado con anterioridad y que los derechos de autor sobre el mismo no han sido previamente transferidos ni cedidos.

Guía para los árbitros Un trabajo debe ser evaluado tomando en consideración la originalidad del artículo, su calidad y contenido científico, la pertinencia del tema en el área y su importancia para los lectores y usuarios de la Rev Venez Endocrinol Metab. Se espera que concluya su trabajo en un máximo de 20 días; en caso de que no pudiera cumplir su evaluación en este intervalo de tiempo o por otras causas el árbitro puede abstenerse de la opinión, devolviendo el artículo al Comité Editor. Las recomendaciones y evaluaciones son consideradas confidenciales y anónimas. Algunos de los puntos a considerar son:

- 1.Cuál es la importancia y la originalidad de la investigación realizada o el tema sujeto a revisión?
2. Los métodos y las técnicas experimentales utilizadas son las más adecuadas?
3. Los resultados son válidos y su presentación es clara y no repetitiva?
4. En la discusión hay coherencia de los argumentos y es relevante?
5. Las conclusiones son razonables y suficientemente respaldadas con los resultados obtenidos?
6. Las referencias bibliográficas son las apropiadas y necesarias?
7. Permite el resumen informar adecuadamente el contenido del trabajo?
8. Esta el trabajo redactado de forma coherente y según las normas

Las recomendaciones que crea convenientes deben ser claramente señaladas en el aparte: “Comentarios para el autor”, en el cual no se debe señalar el resultado de la evaluación.