

# Cambios en la tolerancia a la glucosa en el anciano

Israel Lerman-Garber,\* Mariana Rosales-Calderón\*

\* Departamento de Endocrinología y Metabolismo,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

## Changes in glucose tolerance in elderly

### ABSTRACT

*Glucose tolerance declines with age, resulting in a high prevalence of type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in the elderly population. The pathogenesis of the age-related glucose intolerance is multifactorial; includes the interaction of many variables associated with aging including increased visceral adiposity, decreased physical activity, the use of diverse medications, coexisting illness, diminished insulin secretion and sensitivity, however the age-related effect over glucose metabolism is still controversial. In Mexico glucose intolerance is present in 15-20% of the population older than 60 years and increases the risk for developing diabetes and cardiovascular disease. Patients diagnosed with diabetes at an advanced age have particular characteristics; tend to be less obese, have more  $\beta$  cell dysfunction and may be diagnosed with a hyperosmolar state. Lifestyle modifications are particularly effective in preventing diabetes in this age group.*

**Key words.** Glucose tolerance. Diabetes. Elderly. Carbohydrate metabolism.

## RESUMEN

La tolerancia a la glucosa disminuye con la edad resultando en una alta prevalencia de diabetes e intolerancia a la glucosa en la población mayor de 60 años. La patogénesis de la intolerancia a la glucosa en este grupo de edad es multifactorial involucrando la interacción de factores asociados al envejecimiento como son un incremento relativo en la adiposidad visceral, disminución en la masa muscular y en la actividad física, el uso de diversos medicamentos, enfermedades coexistentes y defectos en la secreción y sensibilidad a la insulina asociados a la edad, aunque esto último es controversial. En México, la intolerancia a carbohidratos se presenta entre 15-20% de la población mayor de 60 años e incrementa el riesgo de desarrollar diabetes y enfermedades cardiovasculares. Las personas que inician con diabetes en edades avanzadas tienen características particulares; tienden a ser menos obesos, con mayor disfunción en las células beta y pueden presentarse con un estado hiperosmolar. Las modificaciones saludables en el estilo de vida son especialmente efectivas en este grupo de edad para la prevención de diabetes.

**Palabras clave.** Tolerancia a la glucosa. Diabetes. Anciano. Metabolismo de los carbohidratos.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes es un grave problema de salud pública mundial, con un rápido incremento en su prevalencia tanto en países en desarrollo como en países desarrollados y está asociado a cambios desfavorables en el estilo de vida y a mayor prevalencia de obesidad.<sup>1,2</sup> Mientras que en los países en desarrollo, la mayoría de las personas con diabetes se encuentran en el grupo de edad de 45 a 64 años, en los países desarrollados como los Estados Unidos de América más de la mitad de las personas diabéticas son ma-

yores de 60 años. La proporción de pacientes con diabetes e intolerancia a la glucosa es similar y la prevalencia de diabetes (muchos fallecen prematuramente) tiende a disminuir después de los 74 años.<sup>3-7</sup> En México, la prevalencia de diabetes reportada por la Encuesta Nacional de Salud del año 2000, fue de 22.3% en personas de 60-69 años, 22.4% en personas de 70 y 79 y de 13.1% en aquellos mayores de 80 años.<sup>6,7</sup> Una tercera parte de los pacientes desconocían tener la enfermedad. La prevalencia de intolerancia a carbohidratos es de 15 a 20% en individuos mayores de 60 años con igual proporción de hom-

bres y mujeres. De los pacientes con tolerancia a la glucosa alterada, aproximadamente una tercera parte desarrollan diabetes tipo 2 en los siguientes cinco años. Aunque el incremento en la prevalencia de diabetes ha sido vinculado a la epidemia de obesidad, en las personas de mayor edad esta asociación no es tan clara.<sup>5,8</sup> Las personas que inician con diabetes en edades avanzadas tienen características particulares; tienden a ser menos obesos, con mayor disfunción en las células beta y pueden presentarse con un estado hiperosmolar.

La diabetes en el anciano generalmente se acompaña de otras comorbilidades, deterioro funcional y cognitivo por lo que su tratamiento requiere de consideraciones especiales y un manejo interdisciplinario.<sup>5,8</sup> Estos pacientes tienen un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y de mortalidad por todas las causas.<sup>4,8,9</sup>

#### ANORMALIDAD DE LA GLUCEMIA EN AYUNAS Y ANORMALIDAD DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA (INTOLERANCIA A LA GLUCOSA)

Un cambio relevante en el concepto y clasificación actual de la diabetes consiste en reconocer que existen fases evolutivas durante la historia natural de la misma. Así, se admite que existen tres fases:

- La de regulación normal de la glucosa.
- La de anormalidad en la glucosa en ayunas o en la tolerancia a la glucosa (intolerancia a la glucosa).
- La de diabetes mellitus.

La nueva clasificación reconoce a un grupo de individuos que por su concentración de glucosa no cumplen los criterios para el diagnóstico de diabetes, pero cuyos valores de glucemia son demasiado altos para considerarlos normales. Esta situación incluye a individuos con “anormalidad de la glucemia en ayunas” y a aquéllos con “anormalidad en la tolerancia a la glucosa”. La primera situación o “anormalidad de la glucemia en ayunas” se define como una glucemia en ayunas igual o mayor de 100 mg/dL, pero menor de 126 mg/dL; mientras que la “anormalidad en la tolerancia a la glucosa” o intolerancia a la glucosa se define como una glucemia igual o mayor de 140 mg/dL, pero menor de 200 mg/dL 2 h después de administrar 75 g de glucosa por vía oral, es decir, en el valor de las 2 h de una prueba de tolerancia oral a la glucosa. La intolerancia a la glucosa es un estado potencialmente reversible en

la cual el paciente cursa asintomático, se asocia a mayor disfunción endotelial, estrés oxidativo e incremento en proteínas glucosiladas.<sup>10</sup>

#### FISIOPATOLOGÍA

En la diabetes tipo 2 el páncreas es incapaz de mantener una producción adecuada de insulina ante una demanda que se incrementa por la disminución de la actividad biológica o resistencia a la misma. La disminución en la sensibilidad a la insulina afecta en diferentes grados el metabolismo de la glucosa y los lípidos, sobre todo en los tejidos muscular, hepático y adiposo. La resistencia a la insulina es un factor necesario pero no suficiente para la presentación de diabetes. La secreción deficiente de insulina siempre produce intolerancia a la glucosa y a menudo diabetes. Aunque se desconoce la secuencia exacta de los cambios tempranos en la secreción de insulina, éstos incluyen alteraciones en la secreción pulsátil, defectos en la primera fase de secreción, insensibilidad de la célula beta selectiva para glucosa, decremento en la potenciación de glucosa por otros secretagogos de insulina y cambios en la relación proinsulina/insulina. La respuesta secretoria disminuye en términos absolutos y la glucemia en ayunas se eleva una vez que se pierde 75% de la capacidad funcional de la célula beta. El aumento resultante de ácidos grasos libres circulantes contribuye a estimular la producción hepática excesiva de glucosa. La hiperglucemia postprandial manifiesta temprana de las alteraciones en el metabolismo de carbohidratos es consecuencia tanto de la producción hepática excesiva como de la falta de utilización de glucosa en el músculo.<sup>5,8</sup>

#### METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS EN EL ANCIANO

Conforme la proporción de población de edad avanzada continúa creciendo y la expectativa de vida promedio se incrementa, también lo hace la presencia de enfermedades crónicas asociadas a la edad, entre ellas las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.<sup>11</sup>

La interacción de varios factores asociados al envejecimiento como son un relativo incremento en la adiposidad visceral, disminución en la actividad física, el uso de medicamentos, enfermedades coexistentes y defectos en la secreción y sensibilidad a la insulina contribuyen a las alteraciones en la tolerancia a la glucosa en este grupo de edad. Sin embargo, el mecanismo que da lugar a estas altera-

ciones no es completamente claro ya que en algunos estudios, sujetos sanos, delgados, mayores de 70 años no han mostrado diferencias en la secreción y sensibilidad a la insulina con respecto al adulto más joven.

En términos generales, existe una disminución progresiva en la tolerancia a la glucosa oral de la tercera década a la novena década de vida. Estudios poblacionales indican que los niveles de glucosa postcarga de glucosa se incrementan con la edad de 6-9 mg/dL por década, mientras que la glucosa en ayuno se incrementa con la edad de 1-2 mg/dL por década.<sup>4,12</sup> Asimismo, varios estudios han encontrado elevaciones discretas y progresivas en los niveles de hemoglobina glucosilada asociados a la edad, independientemente de otros efectos confusores en la tolerancia a la glucosa, encontrándose tanto en sujetos obesos como delgados.<sup>12</sup> La hiperglucemia aislada postcarga, definida como un nivel de glucosa  $\geq 200$  mg/dL a las 2 horas de la carga de glucosa oral, pero con una glucosa de ayuno  $\leq 26$  mg/dL es particularmente común en las personas mayores a 60 años. En estudios en sujetos mayores en EU y Europa se ha informado que entre 35 y 60% de los pacientes que cumplen los criterios para el diagnóstico de diabetes presentaron hiperglucemia postcarga en forma aislada.<sup>4</sup>

### **Envejecimiento y secreción de insulina**

En diversos estudios se han examinado los efectos del envejecimiento en la función de las células  $\beta$  del páncreas. Existe gran variabilidad en los resultados de los mismos derivados del uso de diferentes parámetros para estimar la secreción y resistencia a la insulina, de los factores confusores asociados con la edad como el incremento en grasa visceral, disminución en la actividad física, comorbilidades asociadas y el empleo de diferentes medicamentos, todo esto dificulta precisar la magnitud del efecto dependiente de la edad.<sup>4</sup> En adultos mayores en comparación a adultos jóvenes sanos, los niveles de glucosa oral de ayuno y postcarga discretamente más elevados, se han asociado con una respuesta retardada en la secreción de insulina en la primera hora después de la carga de glucosa oral; sin embargo, otros estudios han encontrado niveles de insulina normales o altos en respuesta a la glucosa oral.<sup>4</sup> El estudio *Baltimore Longitudinal Study of Aging* examinó la secreción de insulina en respuesta a la glucosa oral en adultos de 20 a 96 años, demostrando menor secreción de insulina a mayor edad al ajustarse para las diferentes variables asociadas a la edad avanzada.<sup>4,13</sup> Otros estu-

dios tampoco han demostrado defectos absolutos en la respuesta aguda de la insulina a la glucosa intravenosa en individuos de edad avanzada al compararse con controles jóvenes.<sup>4</sup> Varios estudios utilizando el Clamp hiperglucémico y modelo mínimo no han encontrado diferencias en la primera o segunda fase de secreción de insulina entre jóvenes y ancianos y el consenso general es el que la secreción de insulina no difiere con el envejecimiento en sujetos sanos.<sup>11,14,15</sup> El Clamp euglucémico hiperinsulinémico, considerado como el patrón de oro para medir la sensibilidad a la insulina, asume que la tasa de cambio en la concentración sanguínea de la glucosa es la diferencia entre la tasa de aparición de glucosa y el producto de la tasa de eliminación de glucosa multiplicado por la glucemia. Su diseño conceptual es sencillo; sin embargo, es una técnica laboriosa, que requiere de experiencia para su realización. Se infunde insulina a una tasa constante con el fin de alcanzar un nivel basal suprafisiológico que permite suprimir la producción hepática de glucosa. Se infunde glucosa por una vena contralateral; la glucemia se mide frecuentemente y sus resultados se emplean al ajustar la tasa de infusión de glucosa empleando un algoritmo. El objetivo es mantener una glucemia constante, con un valor similar a los rangos normales de ayuno (alrededor de 90 mg/dL). Con tal diseño, la tasa de aparición de glucosa depende de la cantidad de glucosa infundida, ya que no existe producción endógena. Después de dos a tres horas se obtiene una tasa estable de infusión de glucosa, la cual es usada para cuantificar la sensibilidad a la insulina. El clamp ha sido empleado por diferentes grupos para identificar y caracterizar mejor a los individuos con resistencia a la insulina.<sup>11,14,15</sup>

### **Depuración de insulina con el envejecimiento**

Algunos estudios han demostrado disminuciones discretas, pero constantes en la depuración de la insulina en sujetos mayores. Al compararse la tasa de depuración de insulina en sujetos jóvenes y ancianos con la técnica del clamp euglucémico, las concentraciones de insulina resultaron ser mayores en los ancianos durante las diferentes tasas de infusión de esta hormona, por disminución en la depuración de la misma.<sup>4,16</sup>

### **Incretinas**

Los niveles basales en ayunas del polipéptido insulínótropico dependiente de glucosa (GIP) no se

han encontrado alterados con el envejecimiento mientras que los niveles de GIP y del péptido similar a glucagon 1 (GLP-1) se han encontrado normales o elevados en respuesta a la glucosa oral. La actividad de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), la enzima que inactiva a GIP y GLP-1, se ha encontrado disminuida en personas de edad avanzada lo que pudiera explicar los mayores niveles de GIP y GLP-1 demostrados en algunos estudios, aunque la sensibilidad a las mismas pareciera estar disminuida a mayor edad.<sup>4,17</sup>

### **Sensibilidad a la insulina y envejecimiento**

Durante el estado postprandial los niveles de glucosa se mantienen en condiciones estables mediante el balance coordinado entre la producción hepática de glucosa y su captura por tejidos periféricos, principalmente el músculo. Existen varias técnicas para evaluar la contribución de cada uno de estos reguladores en la homeostasis de la glucosa, sin embargo, la presencia de varios confusores presentes en los ancianos, hace difícil establecer la contribución exacta de los mismos.<sup>11</sup> Con base en los resultados de varios estudios parece ser que la sensibilidad hepática a la insulina no se encuentra alterada con la edad.<sup>11</sup> La sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos es incierta. La mayoría de los reportes que evalúan el papel de la edad en la captura de glucosa han demostrado una disminución en la sensibilidad a la insulina.<sup>11,18,19</sup> Sin embargo, el estudio EIRG (*European Group for the Study of Insulin Resistance*) demostró que la disminución en la sensibilidad atribuida a la edad no resultó significativa cuando se controló para el índice de masa corporal. Además de la edad, varios factores tienen influencia en la sensibilidad a la insulina y cuando éstos son tomados en cuenta, es incierto si la edad por sí misma tiene aún un efecto en la captura de glucosa.<sup>11</sup>

### **Síndrome metabólico, alteraciones en la glucosa y envejecimiento**

Como ocurre con la prevalencia de diabetes, la prevalencia del síndrome metabólico se incrementa con la edad y tiene una mayor prevalencia en las personas de 60-69 años.<sup>5,23</sup> Éste se caracteriza por la presencia de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y entre sus componentes principales se encuentran la obesidad abdominal, hipertensión arterial, alteraciones en la glucosa y dislipidemia (triglicéridos elevados, C-HDL bajo y LDL pequeñas y densas).

Su presencia incrementa el riesgo de desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular.<sup>5,23</sup> El grado de resistencia a la insulina tiende a incrementarse con la edad y el anciano en general tienen mayor riesgo de desarrollar los factores de riesgo cardiometabólicos que componen al síndrome metabólico.<sup>20</sup> La masa muscular disminuye cerca de 40% de los 20 a los 70 años de edad y la masa grasa se incrementa con predominio en la grasa abdominal. En sujetos mayores de 80 años, la prevalencia de estas alteraciones es menor y obedece a que son un grupo de individuos con características diferentes y por eso han sobrevivido a esas edades.<sup>20,23</sup> Los cambios en la composición corporal del anciano pueden estar relacionados a cambios hormonales complejos que involucran a la disminución en la secreción de hormona de crecimiento, hormonas sexuales y leptina, además de la disminución en la actividad física relacionada con la edad.<sup>20,23</sup> Varias adipocinas y productos derivados del tejido adiposo tienen una acción en la señalización de la insulina. La adiponectina incrementa la sensibilidad a la insulina mientras que citocinas inflamatorias promueven la resistencia a la misma. Asimismo, el exceso de ácidos grasos libres liberados del tejido adiposo favorece resistencia a la insulina y depósito ectópico de lípidos en hígado y músculo.<sup>20-23</sup> La disminución en los niveles de testosterona que puede observarse con mayor frecuencia en individuos de edad avanzada se ha asociado a resistencia a la insulina que pudiera mejorar discretamente con el reemplazo con testosterona.<sup>8,10</sup>

### **PREVENCIÓN**

Existe evidencia sobre la efectividad de intervenciones que incluyen cambios en el estilo de vida y del tratamiento farmacológico para prevenir el desarrollo de diabetes.<sup>5,8,10,25,26</sup>

En el estudio *Diabetes Prevention Program* (DPP), se incluyeron a 3,234 sujetos con intolerancia a la glucosa, de los cuales 20% fueron mayores a 60 años: los pacientes fueron asignados a tratamiento con modificaciones en el estilo de vida (reducción de peso, ejercicio moderado y alimentación saludable, hipocalórica y baja en grasa) o metformin 850 mg dos veces al día. En el grupo total, se demostró que los cambios en el estilo de vida y el tratamiento con metformin redujeron significativamente la incidencia de diabetes a cuatro años en 58 y 31%, respectivamente, al compararse con placebo. Es importante destacar que en las personas mayores de 60 años, la intervención en el estilo de vida fue particularmente efectiva con una reducción de 71% en la incidencia de diabetes, en con-

traste, la respuesta al metformin fue muy pobre, con reducción de 11% en la incidencia de diabetes al compararse con placebo.<sup>25</sup> En el estudio STOP-NIDDM donde 47% de los 1,364 sujetos incluidos en el estudio eran mayores de 55 años, la acarbose redujo la progresión a diabetes en 25% comparado con placebo. El fármaco fue también efectivo en los sujetos mayores, pero asociado a problemas significativos de tolerancia y adherencia al mismo.<sup>26</sup>

El manejo de la intolerancia a carbohidratos en la persona de edad avanzada, requiere entonces de modificaciones significativas en el estilo de vida, sin haberse demostrado hasta ahora el beneficio del tratamiento farmacológico temprano.<sup>5,8,10</sup>

El ejercicio es ampliamente recomendado para todas las personas mayores, incluyendo un programa que consista en ejercicios de fuerza, resistencia, balance, posición y flexibilidad. El ejercicio aeróbico no siempre es factible de realizar debido a limitaciones funcionales individuales.<sup>8</sup> El uso de dietas terapéuticas estrictas y fomentar una pérdida de peso excesiva no debe recomendarse ya que pueden llevar al deterioro en sus condiciones generales y a una ingesta inadecuada de nutrientes, además, en general el paciente no tendrá una buena adherencia a estas recomendaciones.

El tratamiento de la hipertensión, dislipidemia y comorbilidades asociadas desde luego son muy importantes para mejorar el pronóstico y calidad de vida del paciente. El tratamiento farmacológico de la DM, se trata en otro artículo que incluye esta serie.

## CONCLUSIONES

La interacción de varios factores asociados al envejecimiento como son un incremento en la adiposidad visceral, disminución en la actividad física, empleo de diferentes medicamentos, enfermedades coexistentes y probables defectos en la secreción y acción de la insulina, esto último motivo de controversia, contribuyen a la mayor prevalencia de alteraciones en la tolerancia a la glucosa en este grupo de edad. Las intervenciones en el estilo de vida son especialmente efectivas en los pacientes mayores con intolerancia a carbohidratos para prevenir el desarrollo de diabetes y enfermedades cardiovasculares.

## REFERENCIAS

- King HH, Aubert REH. Global Burden of Diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
- Wild S, Bchir M, Roglic G, et al. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-24.
- Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E7-E12.
- Morley JE. Diabetes and Aging: Epidemiologic Overview. *Clin Geriatr Med* 2008; 24:395-405.
- Olaiz G, Rojas R, Barquera S, et al. Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud de los adultos. Cuernavaca, Morelos, México. Instituto Nacional de Salud Pública, 2003.
- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
- Kim MJ, Rolland Y, Cepeda O, et al. Diabetes mellitus in older men. *Aging Male* 2006; 9: 139-47.
- Resnick HE, Heineman J, Stone R, et al. Diabetes in nursing homes: United States 2004. *Diabetes Care* 2007; 31: 287-8.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
- Mazza AD. Insulin Resistance Syndrome and Glucose Dysregulation in the Elderly. *Clin Geriatr Med* 2008; 24: 437-54.
- Elahi D, MullerDC. Carbohydrate metabolism in the elderly. *European Journal of Clinical Nutrition* 200; 54: S112-S120.
- Muller DC, Elahi D, Tobin JD, et al. Insulin response during the oral glucose tolerance test: the role of age, sex, body fat and the pattern of fat distribution. *Aging Clin Exp Res* 1996; 8: 13-21.
- Gracia GV, Freman RV, Supiano MA, et al. Glucose metabolism in older adults: a study including subjects more than 80 years of age. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 813-7.
- Meneilly GS, Ryan AS, Veldhuis JD, et al. Increased disorderliness of basal insulin release, attenuated insulin secretory burst mass, and reduced ultradian rhythmicity of insulin secretion in older individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4088-93.
- Minaker KL, Rowe JW, Tonno R, et al. Influence of age on clearance of insulin in man. *Diabetes* 1982; 31: 851-5.
- Meneilly GS, Demuth HU, McIntosh CHS, et al. Effect of aging and diabetes on glucose-dependent insulinotropic polypeptide and dipeptidyl peptidase IV responses to oral glucose. *Diabet Med* 2000; 17: 346-50.
- Meneilly GS, Elliot T, Tessier D, et al. NIDDM in the elderly. *Diabetes Care* 1997;19:1320-4.
- Ferranini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, et al. Insulin action and age. *Diabetes* 1996; 45: 947-53.
- Lechleitner M. Obesity and the Metabolic Syndrome in the Elderly – A Mini-Review. *Gerontology* 2008; 54: 253-9.
- Lowell BB, Schulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005; 307: 384-7.
- Petersen KH, Befroy D, Dufour S, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003; 300: 1140-2.
- Mazza AD, Morley JE. Metabolic syndrome and the older male population. *Aging Male* 2007; 10: 3-8.
- American Diabetes Association. Position Statement. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32: S62-S67.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
- Chiaasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-7.

*Reimpresos:*

**Dr. Israel Lerman-Garber**

Departamento de Endocrinología y Metabolismo.  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán.

Vasco de Quiroga 15. Tlalpan,  
14000, México, D.F.  
Tel.: (55) 5487-0900 ext.: 2405,  
Fax: (55) 5573-7378.  
Correo electrónico: israelerman@gmail.com

*Recibido el 21 de abril de 2010.  
Aceptado el 09 de mayo de 2010.*