

Rafael Ernesto Vargas Arenas. *In memoriam*



Carlos A. Moros Ghersi* y Herman Wuani**

Nadie es una isla completa en sí mismo; cada hombre es un pedazo del continente, una parte de la tierra; si el mar se lleva una porción de tierra, toda Europa queda disminuida, como si fuera un promontorio, o la casa de uno de tus amigos, o la tuya propia; la muerte de cualquier hombre me disminuye, porque estoy ligado a la humanidad; y por consiguiente, nunca preguntes por quién doblan las campanas; doblan por ti.

John Donne

No cabe duda de que todas las personas que tuvimos el honor de ser testigos de la calidad humana, de las condiciones profesionales y académicas, de la excepcional capacidad de trabajo de Rafael Vargas Arenas y de contar con su fraternal amistad, sentimos ciertamente que la frase de John Donne que encabeza este editorial, adquiere una excepcional vigencia en la desafortunada ocasión de su reciente fallecimiento, que truncó tantos planes y programas de acción que caracterizaron la creativa labor que desarrolló en todas las etapas de su vida.

En efecto, hoy nos sentimos disminuidos por la muerte de Rafael porque ha desaparecido un hombre que puso muy en alto los valores, los ideales de las instituciones en las cuales él y nosotros laboramos juntos, entre las cuales hay que destacar el hospital Vargas de Caracas, la Escuela de Medicina Vargas, la Facultad de Medicina y la globalidad de la Universidad Central de Venezuela (UCV), la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y las direcciones y comités de redacción de las revistas *Archivos del Hospital Vargas*, *Medicina Interna* y de la *Federación Médica Venezolana*.

La doctora Eva E. de Sekler, editora de esta revista y el Comité de Redacción, al decidir dedicar el presente editorial a su memoria, ha expresado un sentir colectivo de agradecimiento para quien no sólo fue un muy destacado miembro de nuestra sociedad, sino también uno de los baluartes fundamentales de la continuidad y el perfeccionamiento de esta publicación, a la cual dedicó muchas horas de trabajo tanto en la preparación de artículos, como en las tareas inherentes a las reuniones del Comité y también, y de manera muy encomiable, a la elaboración de los índices acumulativos, sustento esencial de la debida información que deben aportar las revistas.

Rafael Ernesto Vargas Arenas, nació el 19 de febrero de 1941 en Villa de Cura, estado Aragua, pero al poco tiempo su familia se trasladó a la capital de dicho estado, Maracay, ciudad en la cual cursó sus estudios de primaria y bachillerato en el Colegio San Pedro Alejandrino, graduándose luego de Bachiller en Ciencias en el liceo Agustín Codazzi de esa localidad. Realizó sus estudios universitarios en la Facultad de Medicina de la UCV, en la cual obtuvo su título Médico en el año de 1963. Se distinguió en esa carrera por su excelente rendimiento que le permitió obtener el referido título con altas calificaciones, las cuales le hicieron merecedor de la mención Magna Cum Laude.

Posteriormente, cursó el posgrado de Medicina Interna en nuestro hospital Vargas, sede de la formación clínica de la Escuela Vargas de la Facultad de Medicina de la UCV, descollando por su puntualidad, su laborioso trabajo asistencial y también por su elevado rendimiento académico. En el año de 1967, contrajo matrimonio con

* Internista MTSVMI - Fellow ACP - Ex presidente.

**Internista MTSVMI - Fellow ACP- Ex presidente SVMI Ex rector, UCV.

Aída Falcón, médica y a quien había conocido fuera de la universidad. Con Aída, destacada genetista, ampliamente reconocida en los medios nacionales e internacionales, conformó una solidaria y feliz familia integrada por tres hijos: Rafael Ernesto, Aída Beatriz y Rodrigo Javier. Aída Beatriz le dio un nieto, Santiago Rafael, quien nació pocas semanas antes de su deceso.

En 1974, viajó a Inglaterra, país en el que permaneció por espacio de cuatro años, hasta 1978, becado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la UCV. Allí cursó estudios de posgrado en el Guy's Hospital de Londres en la subespecialidad de Nefrología y obtuvo el grado de PhD (doctorado) en Nefropatología. Durante su permanencia en dicho hospital fue también Honorary Senior Registrar y Honorary Lecturer de la Universidad de Londres.

A su regreso a Venezuela, ingresa al personal de planta del hospital Vargas como jefe de la Sección de Ultraestructura del Instituto de Anatomía Patológica de esa institución y allí estuvo desde junio de 1977 hasta enero de 1981, cuando ingresa en el Servicio de Medicina N° 2, sede de la Cátedra de Clínica y terapéutica Médica "B" de la Escuela Vargas. Allí ejerció sus labores asistenciales y docentes. En relación con las primeras, su trabajo diario como médico del hospital Vargas se caracterizó por una práctica profesional de gran calidad y por un permanente esfuerzo por lograr la mejor y más digna asistencia para nuestros pacientes. Desde marzo de 1985 hasta septiembre de 1999 ejerció por concurso el cargo de jefe de Servicio. Ese mismo año, 1999, se jubiló luego de 36 años de actividad asistencial.

Como profesor de la Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica "B" se distinguió por su calidad docente. La enseñanza clínica tuvo en Vargas Arenas un ejemplo por su formación científica, condiciones docentes y destacada dedicación a la investigación, así como también, por el cumplimiento cabal de sus labores y su creatividad para motivar y generar programas en pre y posgrado de amplio beneficio para la comunidad estudiantil.

Su trabajo de ascenso a profesor asistente *Ultraestructura de la pared capilar glomerular en el curso de ciertas glomerulopatías primarias y secundarias* recibió Mención Honorífica en 1972. También lo fueron sus trabajos a profesor agregado y asociado: *Criterios clinicopatológicos útiles en el manejo de pacientes tratados con homotransplante renal* y *Estudio integral de la neuropatía lúpica* respectivamente. En el año 2000 su tesis para profesor titular: *Estudio integral de la neuropatía asociada a la*

infección por el virus de inmunodeficiencia humana en pacientes venezolanos" recibió Mención Publicación.

Fue jefe encargado de la Cátedra durante las ausencias temporales de su titular Herman Wuani. Entre 1990 y 1993 ejerció el cargo de coordinador del curso de posgrado de Medicina Interna del hospital y de la Escuela Vargas UCV.

Además de la labor en el seno de su servicio y cátedra, Rafael Vargas Arenas mostró una permanente preocupación por el hospital Vargas. Esto lo llevó a coordinar una reunión con médicos de la institución, para trazar nuevos derroteros que le permitieran solventar los problemas que se venían arrastrando. En esas reuniones se comenzaron a analizar nuevos modelos de desarrollo hospitalario que le permitirían al hospital enfrentar de manera diferente su futuro. Después de los estudios pertinentes y con las asesorías que se instituyeron, se formalizó el modelo: el Vargas como servicio autónomo de salud, con la estructuración del Consejo de Gobierno y otros postulados fundamentales. Aprobado por la Gobernación del Distrito Federal comenzó a funcionar en 1994. El presidente del Consejo de Gobierno fue el doctor Fernando Rubén Coronil, y Vargas Arenas integró también dicho Consejo, en conjunto con su esposa Aída Falcón de Vargas, Herman Wuani, Jaime Boet, José Mata, Pedro del Médico y José Félix Oletta. No hay duda de que esta etapa del hospital infortunadamente interrumpida sin ninguna razón, fue de verdadero avance y progreso.

Así también, su preocupación por la Facultad de Medicina lo llevó a ocupar el cargo de representante profesoral en el Consejo de la Escuela Vargas y en el Consejo de la Facultad.

En el período 1993-1996 fue designado director de la Comisión de Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina, cargo en el que llevó a cabo una muy destacada labor. Durante ese lapso ocupó también las posiciones de director del Consejo Nacional de Directores y Coordinadores de Postgrado de las Facultades de Medicina y Ciencias de la Salud y de Coordinador Nacional en el Área de Postgrado de la Asociación Venezolana de Facultades (escuelas) de Medicina (Avefam). En 1977 fue nombrado asesor del Consejo Nacional de Universidades en el área de los Postgrados Médicos. Luego ejerció hasta su fallecimiento, la coordinación del Comité Académico de Estudios Individualizados de Maestría y Doctorado de la Facultad de Medicina.

Su labor en el campo de la investigación médica fue muy amplia, de gran importancia por su creatividad y constancia y además por su esfuerzo editorial que en nuestro medio podemos calificar de titánico. Fue autor de una tesis doctoral, dos libros, cuatro monografías, veintidós capítulos de libros, más de ciento treinta trabajos de investigación (noventa y siete de ellos en revistas indizadas) y editor de seis libros.

Por ese manifiesto interés en diseminar los avances médicos que se producían en nuestro país, dedicó también buena parte de su tiempo a promover y llevar a cabo labores de coordinación y dirección referentes a publicaciones científicas. Fue editor de la revista *Archivos del Hospital Vargas*, la cual, durante el tiempo en que se desempeñó en ese cargo obtuvo el premio del Conicit a la mejor revista científica. También, siempre dispuesto a trabajar en esta área, aceptó, pese a sus numerosas ocupaciones, el cargo de editor de la revista de la Federación Médica Venezolana, el cual le fue ofrecido por uno de los autores de este artículo, Carlos Moros Gherzi, entonces coordinador de la Comisión Científica de dicha institución que presentó al Comité Directo el proyecto de creación de la revista. Tal como lo expresamos antes, su labor en el Comité de Redacción de esta revista *Medicina Interna* fue realmente decisiva para su cabal funcionamiento.

Por su convencimiento de los grandes esfuerzos que había que realizar en el país para la organización y el progreso de las publicaciones científicas, trabajó de manera decidida en la Asociación Venezolana de Editores de Revistas Biomédicas (Asereme), de la cual fue presidente entre los años 1990 y 1992.

Pero además de los méritos descritos en el campo de su profesión, Rafael Vargas Arenas incursionó por su vocación humanística y su interés por la historia en esas áreas. Prueba manifiesta de esa inclinación fue el premio especial que obtuvo por su excepcional libro sobre el hospital Vargas de Caracas, en concurso realizado con motivo de celebrarse el centenario de su fundación en el año 1991.

En 1998, publicó el que sería su último libro de índole histórica, *Presencia continental del Mariscal Antonio*

José de Sucre, a doscientos años de su nacimiento, el cual fue editado por el Congreso de la República. Vargas Arenas expuso en la dedicatoria unas palabras que reflejan el valor que le daba a la contribución de los hombres al bienestar de la humanidad. Así, escribió: “Este libro está dedicado a todos los buenos ciudadanos del mundo, que emulando a Bolívar y Sucre, destinan sus vidas con desinterés, nobleza, honestidad y denuedo, al rescate de sus pueblos para apartarlos del atraso inhumano, indigno y oprobioso”.

Durante su trayectoria profesional y laboral, por su brillo y realizaciones se hizo merecedor de numerosas distinciones, premios científicos y reconocimientos, además de los ya mencionados en relación con sus trabajos de ascenso en la UCV. Fueron igualmente, varios de sus trabajos de investigación objeto de distinciones especiales y algunas de las tesis de investigación de alumnos de posgrado de Medicina Interna de las cuales fue tutor. También, fue distinguido como Internista del año en 2003 (Lawrence Award) por el Capítulo Venezolano del Colegio Americano de Médicos (American College of Physicians) al cual perteneció como Fellow. En 1998 fue Profesor Meritorio Conaba (1998) y ya citamos la Mención Honorífica que obtuvo por su libro en el Concurso Centenario del Hospital Vargas de Caracas.

Además de lo anteriormente señalado, Vargas Arenas fue Miembro Titular de las Sociedades de Medicina Interna y de Nefrología, de la American Society of Human Genetics e Investigador Nivel I del Sistema de Promoción al Investigador.

Finalmente, no solo hemos querido expresar en este editorial, nuestro profundo dolor por el fallecimiento de un internista que le dio brillo a la sociedad y a nuestra revista, al profesor e investigador que entregó sus mejores esfuerzos al hospital Vargas y a la Facultad de Medicina y que sembró de enseñanza y principios fundamentales a sus alumnos de pre y posgrado, al insigne médico que hizo de sus conocimientos una permanente ayuda para sus pacientes, sino que también y en plano relevante, manifestamos nuestro gran pesar por el deceso de un entrañable compañero que hizo de la amistad una fuente cierta y permanente de afecto y solidaridad.

El efecto dual de la insulina y la aterosclerosis

Miguel Ángel Contreras*

Se define como resistencia a la insulina, la alteración a la respuesta sobre la glucemia de la insulina endógena o exógena. Dicha resistencia resulta en aumentos compensatorios en las concentraciones plasmáticas de la insulina. Este concepto se puede aplicar a otras acciones biológicas, incluyendo su efecto sobre el metabolismo lipídico o proteico, sobre la función vascular endotelial y en la expresión genética.^{1,2}

El síndrome de la resistencia a la insulina, sustrato fisiopatológico del síndrome metabólico, se asocia a factores de riesgo cardiovascular como obesidad, hipertensión, dislipidemia e intolerancia a la glucosa.¹

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA INSULINA

La acción de la insulina incluye la estimulación de la captación de la glucosa por el tejido muscular esquelético y el tejido hepático. La glucosa es entonces oxidada, produciendo energía o se incorpora en los depósitos de glucógeno. La producción hepática de glucosa que mantiene niveles normales entre comidas, es inhibida por la insulina. En el tejido adiposo, la insulina favorece la recaptación de ácidos grasos e inhibe la lipólisis.¹

Las acciones intracelulares de la insulina son desencadenadas, en primer lugar, por la unión a su receptor y, en segundo lugar, a través de dos cascadas diferentes de intermediarios.²

La primera vía transmite la señal de la insulina por medio del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS 1) y consecutivamente, usando la enzima Fosfatidilinositol 3

Cinasa (PI3-K), la cual produce un aumento de la entrada de la glucosa al interior celular. Dicha entrada en el músculo y en el tejido adiposo se realiza a través de proteínas transportadoras conocidas como GLUT4 y el PI3-K ha probado ser indispensable para la translocación del GLUT4 desde su localización citoplasmática hasta ubicarse en la superficie celular y ejercer su acción fisiológica. Además, la activación PI3-K aumenta la expresión de la Sintetasa del óxido nítrico, regula el crecimiento fisiológico del músculo cardíaco y la conducción eléctrica en dicho órgano.^{3,4,5}

La otra vía involucra la activación de la señal MAP Cinasa (MAP-K). Esta cascada es mitogénica y proliferadora, con acciones específicas, como detallaremos posteriormente, en el proceso de la aterosclerosis.^{6,7,8}

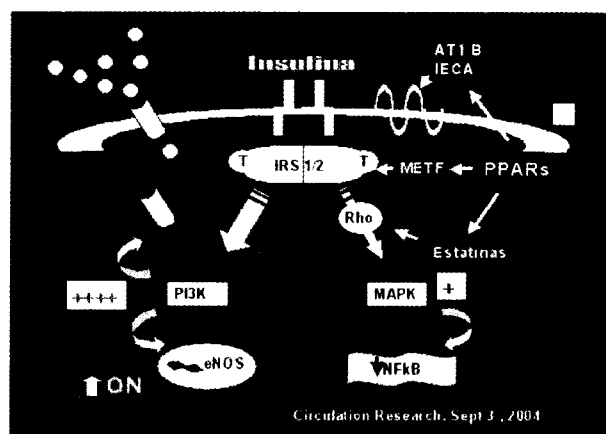


Figura 1. Acción fisiológica de la insulina a través de la cascada predominante PI3-K que regula la entrada de la glucosa por el transportador GLUT4 y la producción de óxido nítrico. Aparece, además, la vía MAP-K proliferadora y mitogénica en menor cuantía.^{1,26}

* Médico internista. Hospital Agustín Hernández. Juangriego, estado Nueva Esparta.

MECANISMO DE LA RESISTENCIA DE LA INSULINA

Al unirse la insulina a su receptor, activa la señal correspondiente por fosforilación de los residuos de tirosina de dicho receptor. Cuando por causas exógenas se produce fosforilación del receptor o del IRS en los residuos de serina, se interfiere con la señal PI3-K, se afecta el transporte de glucosa y por tanto, se altera la acción de la insulina.^{9,10} Dentro de estos elementos exógenos se encuentran los productos de glicosilación final (AGE), los ácidos grasos libres, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y la angiotensina, entre otros. Todos estos factores tienen un efecto en común, activar el transcriptor de genes inflamatorios conocido como Factor Nuclear Kappa Beta (NFB) a través de una enzima conocida como IB Cinasa. (IB-K). La IB-K produce fosforilación de los residuos de serina, disminuyendo, por tanto, la fosforilación de los residuos de tirosina y alterando la señal de la insulina.^{9,11,12,13,14}

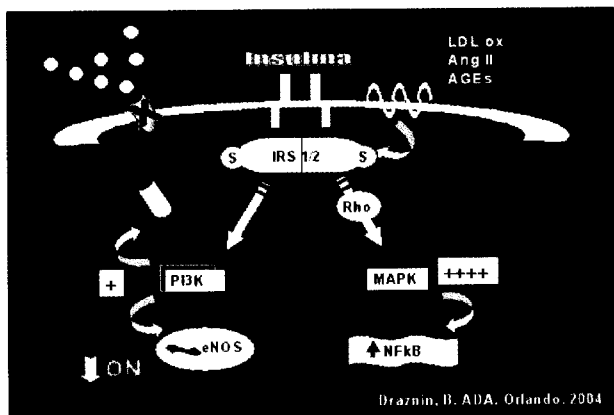


Figura 2. Acción de las señales inflamatorias sobre las vías de la acción de la insulina, disminuyendo la potencia de la vía PI3-K y reforzando la cascada MAP-K.^{7,8}

Al bloquear la señal PI3-K, se produce un aumento de los niveles de insulina que, de esta forma, no puede cumplir con su función básica. La hiperinsulinemia resultante pasa a activar la señal MAP-K la cual se convierte en el punto clave de los procesos de proliferación, disfunción endotelial, producción de PAI-1 y endotelina.^{15,16,17}

Para que se presente la activación de MAP-K es fundamental que se produzca el “encendido” de los *switch* moleculares conocidos como Proteínas G pequeñas (Rho y Ras fundamentalmente), a través de un proceso enzimático

conocido como prenilación el cual es potenciado por el bloqueo de la vía PI3-K.^{18,19} En la resistencia a la insulina, la señal MAP-K favorece:

- a) En el endotelio vascular, la expresión de quimioquinas y moléculas de adhesión desencadenantes del proceso de aterosclerosis.²⁰
- b) Músculo liso vascular, la expresión de un fenotipo proliferador mitogénico que potencia aún más la cascada de aterosclerosis.²¹
- c) La interacción de las fibras de miosina y actina por medio del mecanismo de sensibilización al calcio.^{22,23}
- d) Un aumento de la expresión del Sistema Renina-Angiotensina local y de los receptores B de endotelina, con el efecto vasoconstrictor consiguiente.¹⁷
- e) La expresión del PAI-1, incrementando los efectos proagregantes y protrombóticos.²²

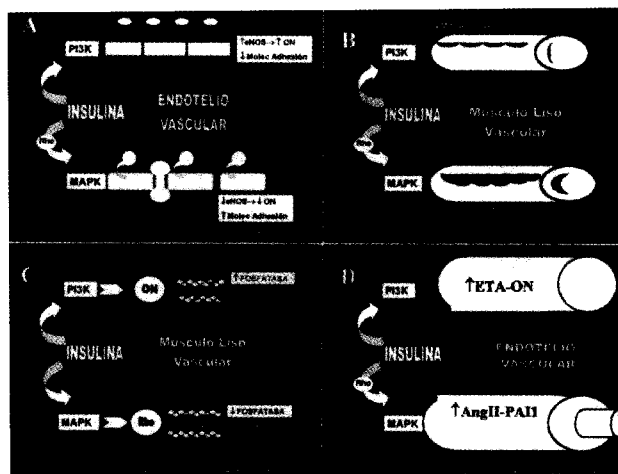


Figura 3. Acción de la señal MAP-K sobre (A) las quimioquinas y moléculas de adhesión, (B) el fenotipo de la célula muscular lisa, (C) la interacción actina-miosina y (D) la expresión del sistema renina angiotensina y el PAI-1.

El manejo de la resistencia a la insulina puede enfocarse a través de la modulación de la señal inflamatoria primaria (IECA o Bloqueador Receptor AT1 en el caso de la angiotensina), por medio de la reactivación del complejo PI3-K (directamente usando un agonista PPAR gamma o indirectamente a través del metformin) o “apagando” el *switch* de las Proteínas G pequeñas (punto de acción de las estatinas).^{14,24,25,26,27,28}

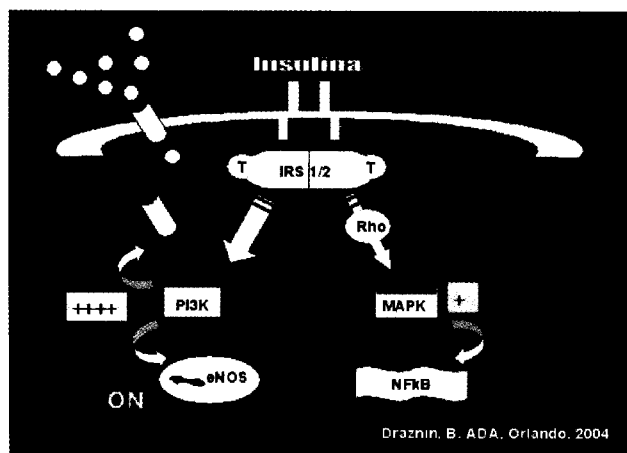


Figura 4. Modulación terapéutica de la sensibilidad a la insulina por medio de los agonistas PPARs, estatinas, metformina e IECA-ARA 2. ^{13,14,25,26,27}

CONCLUSIONES

- 1) La insulina tiene un rol de primer orden como factor vasoprotector.
- 2) Bajo el efecto de un entorno inflamatorio, producto de la acción de señales primarias múltiples, su función cambia, convirtiéndose en un potenciador del riesgo cardiovascular.
- 3) Los sensibilizadores a la acción de la insulina pueden actuar modificando la señal primaria, reestableciendo la vía IRS-PI3-K, o apagando el *switch* molecular de las Proteínas G Pequeñas.
- 4) Venciendo la resistencia a la insulina, podemos revertir la secuencia de daño cardiovascular en la aterosclerosis desde sus etapas más tempranas y en forma integral.

REFERENCIAS

1. Le Roth D. Recent Advances in our understanding of insulin actions and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2001;24:588-97.
2. Saltiel A. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414:799-806.
3. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowsky H, Quon MJ. Roles for insulin receptor, PI3-kinase and Akt in insulin signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation* 2000;101:1539-45.
4. Oudin G, Sun H, Kerfant G, Crackower M, Penniger J, Back P. The role of phosphoinositide-3 kinase and PTEN in cardiovascular physiology and disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2004;37:449-71.
5. Sheperd. Glucose transporters and insulin action. Implications for insulin resistance and Diabetes Mellitus. *N Engl J of Medicine*. 1999;334:248-57.

6. Dandona P, Aljada A, Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia*. 2002;45:924-30
7. Low Wang C, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of Insulin Resistance that impact Cardiovascular Biology. *Diabetes*. 2004;53:2735-40
8. Lebovitz HE. *Clinician's manual of Insulin Resistance*. Science Press LTD. 2002.
9. Gao Zhanguo. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 (IRS 1) for inhibitor kappa B kinase (IKK) complex. *JBC Manuscript*. 2002. M 209459200.
10. Chen Y. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of Insulin Receptor Substrate 1 (IRS 1) associated phosphatidylinositol 3 kinase activity in muscle. *J Biol Chem*. 2002;277:50230-6.
11. Golovchenko I, Goalstone M, Watson P, Brownlee M, Draznin B. Hyperinsulinemia enhances transcriptional activity of Nuclear Factor- κ B induced by Angiotensin II, Hyperglycemia and Advanced Glycosylation End Products in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 2000;87:746-52.
12. Folli F, Kahn CR, Hansen H, Bouchie J, Feener EP. Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells at multiple levels. *J Clin Invest*. 1997;100:2158-69.
13. Bernobich E, De Angeli L, Lerin C. The role of the angiotensin system in cardiac glucose homeostasis. *Drugs*. 2002;62:1291-1314.
14. Ruiz Ortega M, Lorenzo O, Ruiperez M. Role of the Renin Angiotensin System in Vascular Disease. *Hypertension*. 2001;38:1382-87.
15. Montagnani Mónica, Golovchenko I, Kim I, Kob Gou Y, Goalstone M, Mundhekar A, Johansen M, Kucik D, Quont M, Draznin B. Inhibition of Phosphatidylinositol 3 kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *The Journal of Biological Chemistry*. Voll 2002;277:1749-9.
16. Ceriello A, Motz E. Is Oxidative Stress the pathogenic mechanism underlying Insulin Resistance, Diabetes and Cardiovascular Disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:11-8.
17. Tuck M, Bounoua F, Eslami P, Nyby M, Eggena P, Corry D. Insulin stimulates endogenous angiotensin II production via a mitogen-activated protein kinase pathway in vascular smooth muscle cells. *Journal of Hypertension*. 2004;22:1179-85.
18. Draznin B, Miles P, Kruszynka Y, Olefsky J, Friedman J, Golovchenko I, Sthernholm R, Wall K, Reitman Marc, Accilli Domenico, Cooksey Robert, McClain Donald, Goalstone Marc. Effects of insulin on prenylation as a mechanism of potentially detrimental influence of Hyperinsulinemia. *Endocrinology*. 2000;141:1310-6.
19. Goalstone ML, Leitner JW, Berhanu P, Sharma PM, Olesky JM, Draznin B. Insulin signals to prenyltransferases via the Shc branch of intracellular signaling. *J Biol Chem*. 2001;276:12805-12.
20. Madonna R, Pandolfi A, Massaro M, Consoli A, DeCaterina R: Insulin enhances vascular cell adhesion molecule 1 expression in human cultured endothelial cells through a pro-atherogenic pathway mediated by p38 mitogen activated protein kinase. *Diabetologia* 2004;47:532-6.
21. Hayashi K, Shibata K, Morita T, Iwasaki K, Watanabe M, Sobue K. Insulin Receptor Substrate 1/SHP2 interaction, a Phenotype-dependent switching machinery of Insulin-like Growth Factor-1 Signaling in Vascular Smooth Muscle cells. *The journal of Biological Chemistry*. 2004;279:40807-18.
22. Sowers J. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:H1597-H1602.

23. Eringa E, Stehouwer C, van Nieuw Amerongen G, Ouwehand L, Westerhof N, Sikema P. Vasoconstrictor effects of insulin in skeletal muscle arterioles are mediated by ERK $\frac{1}{2}$ activation in endothelium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:H2043-8.
24. Wakino S, Hayashi K, Kanda T, Tatemasu S, Homma K, Yoshioka K, Takamatsu I, Saruta T. Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma ligands inhibit Rho/Rho Kinase pathway by inducing protein tyrosine phosphatase SHP-2. *Circ Res*. 2004;95:e45-e55.
25. Kumar N, Dey CS. Metformin enhances insulin signalling in insulin-dependent an independent pathways in insulin resistant muscle cells. *Br J Pharmacol*. 2002;37:329-36.
26. Miyazaki Y, He H, Mandarino L, DeFronzo R. Rosiglitazone improves downstream insulin receptor signaling in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2003;52:1943-50.
27. Xydakis AM, Ballantyne CM. Management of metabolic syndrome: statins. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33:509-23.
28. Wakino S, Hayashi K, Kanda T, Tatemasu S, Homma K, Yoshioka K, Takamatsu I, Saruta T. Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma ligands inhibit Rho/Rho Kinase pathway by inducing protein tyrosine phosphatase SHP-2. *Circ Res*. 2004;95:e45-e55.

Juan José Daza R*



Queratodermia blenorragica.
Lesiones plantares características en hombre joven con síndrome de Reiter.



Larva migrans cutánea.
Lesión serpiginosa en muslo de mujer joven.

* Miembro Asociado de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (MASVMI),
Hospital Militar Carlos Arvelo, Caracas.

Hipercalciuria idiopática. Efecto de una sobrecarga proteica aguda sobre el pH sanguíneo y la densitometría ósea

Gabriel Sardi, Alejandro Sardi y Laura Sanchez*

RESUMEN

Introducción: en varios estudios se ha demostrado que una dieta hiperproteica disminuye el pH sanguíneo y aumenta la excreción de calcio urinario por mayor producción endógena de ácido que produce mayor salida de calcio del hueso, favoreciendo la formación de cálculos renales y osteoporosis.

Objetivo: evaluar los cambios del pH sanguíneo y la fracción excretada de calcio después de una sobrecarga proteica aguda en sujetos con litiasis, hipercalciúricos, normocalciúricos y controles sanos para determinar si existen respuestas diferentes entre los tres grupos y relacionar estos resultados con la densidad mineral ósea previa.

Métodos: se realizó un estudio experimental descriptivo correlacional, con 10 pacientes hipercalciúricos con litiasis (HC) y 12 pacientes normocalciúricos con litiasis (NC) seleccionados aleatoriamente y se agregaron 10 sujetos controles sanos (CS). Todos ellos fueron sometidos a una densitometría ósea y a una dieta con control de sodio, calcio y proteínas durante 7 días. Al séptimo día se recolectó la orina de 24 horas; al octavo día se obtuvieron muestras de sangre y orina basales e inmediatamente después fueron sometidos a una sobrecarga oral proteica aguda de 100 g y se tomaron muestras de sangre y orina en intervalos sucesivos de una hora por cuatro mediciones adicionales.

Resultados: los pacientes HC disminuyeron significativamente el pH sanguíneo posterior a la sobrecarga oral ($p < 0,02$) a diferencia de NC y CS. El pH urinario aumentó significativamente en los tres grupos. La FECa aumentó en todos los grupos y significativamente en TI de NC y CS. La FENa solo aumentó significativamente en NC y CS en TI ($p < 0,04$) y no hubo aumento significativo en HC. No hubo diferencias significativas en DMO total o parcial entre los grupos.

Conclusiones: los pacientes hipercalciúricos muestran una respuesta ácida mayor a una sobrecarga oral aguda proteica además de un incremento de la fracción excretada de calcio mantenida en el tiempo a diferencia de los controles litiásicos normocalciúricos y controles sanos.

Palabras clave: Hipercalciuria, Acidosis, Sobrecarga de proteínas, Aguda.

ABSTRACT

IDIOPATIC HYPERCALCIURIA. EFFECT OF AN ACUTE PROTEIN OVERLOAD ON BLOOD pH AND BONE DENSITOMETRY

Background: Several studies have shown that a hyperproteic diet lowers blood pH and increases urinary calcium excretion, due to alarger bone loss of a calcium and this predisposes to renal stone formation and osteoporosis.

Objective: To asses changes in blood pH and the excreted calcium fraction after a proteic overload in subjects with nephrolitiasis (hypercalciuric or normocalciuric) and healthy subjects and determine diferent responses in them. Theses results were compared to previous densitometry.

Methods: This is an experimental, descriptive, correlational study of 22 patients with nephrolitiasis, 10 were hypercalciuric and 12 normocalciuric, randomly selected, and 10 healthy subjects. All the subjects had a new bone densitometry done, and received during 7 days a sodium, calcium and protein controlled diet. On the 7th day a 24-hour urine sampled was collected, and on day 8 blood and urine samples were taken immediately after the ingestion of 100 g of protein. This was repeated 4 times.

Results: Hypercalciuric patients had a lower pH after proteic overload ($p < 0,02$). Urinary pH raised significantly in the three groups. Bone densitometry did not change in any group.

Conclusions: Hypercalciuric patients have a greater acid response to an acute proteic overload. Also they show a prolonged increase of excreted calcium fraction, which was not found in normocalciuric or healthy subjects.

Key words: Hypercalciuria, Acidosis, Acute protein load.

INTRODUCCIÓN

La nefrolitiasis es una enfermedad común que afecta entre 1% y 5% de la población general con una incidencia anual entre 0,1 al 0,3%. El riesgo de presentar un cálculo renal durante la vida alcanza 20% en el hombre y 5% y 10% en la mujer¹ y aproximadamente 60% de los pacientes presentan recurrencia de los episodios de litiasis en los

* Departamento de Medicina. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.

HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA

siguientes 10 años.² Aun cuando la enfermedad litiásica es frecuentemente familiar además de los factores hereditarios, se encuentran múltiples enfermedades metabólicas y factores nutricionales o ambientales como agentes causales implicados.

La excreción urinaria de calcio es un elemento fundamental en el estudio de la nefrolitiasis debido a que alrededor del 80% de los pacientes con nefrolitiasis forman cálculos que contienen este elemento, primordialmente en forma de oxalato de calcio y menos frecuentemente como fosfato de calcio.

Aunque no todos los pacientes formadores de cálculos cursan con niveles elevados de calcio en orina, ya desde hace más de seis décadas se estableció la importancia de esta asociación. La hipercalciuria es la anomalía metabólica más frecuente en pacientes litiásicos, presentándose de manera similar en ambos sexos. La hipercalciuria idiopática se encuentra presente hasta en 40% de los formadores de cálculos renales siendo su incidencia en personas sanas menos del 10%.^{3,4}

Diversos autores han definido la hipercalciuria como la excreción de calcio en dos recolecciones de orina de 24 horas de más de 4 mg /Kg/día o más de 140 mg de calcio por gramo de creatinina.^{5,6 y 7}

A la hipercalciuria idiopática se le atribuye en su etiopatogenia un componente hereditario; a pesar de estos planteamientos, el defecto genético y su expresión fenotípica no han sido establecidos de manera contundente y sólo existen hipótesis y hallazgos científicos que intentan aclarar la fisiopatología de la enfermedad de manera que pueda ser abordada terapéuticamente, incluso antes de las manifestaciones clínicas.⁸

En condiciones normales el consumo de una dieta occidental típica aporta aproximadamente 20 mmol de calcio al día, de los cuales sólo 4 mmol son absorbidos en el intestino. Igualmente, en el riñón se reabsorben sólo 4 mmol de los 270 mmol que se filtran cada día y en el esqueleto se intercambian aproximadamente 14 mmol en los procesos de formación y resorción ósea. En estos tres puntos se regula de forma muy precisa el balance corporal de calcio de manera que se mantengan estables los aproximados 20 moles de calcio encontrados en el sistema esquelético, que constituye el principal reservorio del elemento en el organismo. Es lógico plantearse, que la causa de la hipercalciuria se encuentre en el desbalance del transporte de calcio entre estos tres sitios claves para el manejo de este ión: el intestino, el riñón y el hueso.⁴

La absorción intestinal aumentada como alteración principal que lleve a hipercalciuria, ha sido propuesta, asociada a alteraciones genéticas en el cromosoma X, con patrón

autosómico dominante ligado al cromosoma 1 y autosómico recesivo ligado al cromosoma 12; a todos ellos se les ha relacionado con un aumento del efecto de la vitamina D a nivel intestinal, ya sea al aumentar su afinidad por los receptores o al aumentar su número. Sin embargo, estos hallazgos son refutados por otros autores, de manera que no se puede establecer claramente una etiología hiperabsortiva intestinal como causa de la tan frecuentemente encontrada hipercalciuria en los pacientes formadores de cálculos renales.⁹⁻¹³

Varios autores han demostrado la reducción de la densidad mineral ósea en pacientes hipercalciúricos en comparación con controles pareados por edad y sexo. Sin embargo, la direccionalidad de la relación entre la hipercalciuria y el contenido mineral óseo no queda clara. “¿Es la hipercalciuria el resultado de un trastorno primario del hueso? o ¿es la disminución del contenido mineral óseo consecuencia de la hipercalciuria y el balance persistente negativo de calcio?”¹

En un modelo de ratas hipercalciúricas, estos animales mostraron defectos en el transporte de calcio, a nivel de los tres sistemas que hemos expuesto como involucrados en la etiología de la hipercalciuria, o sea: intestino, riñón y hueso. Las alteraciones encontradas por los autores fueron similares a las anomalías presentes en ciertos pacientes con hipercalciuria idiopática. Los defectos encontrados en cada uno de los tres sistemas fueron independientes uno del otro, sugiriendo un defecto sistémico en el manejo de calcio que produce la hipercalciuria. Sin embargo, se resalta la contribución significativa del hueso en la calciuria de estas ratas, lo cual es consistente con la observación de que los pacientes con nefrolitiasis y específicamente, los que cursan con hipercalciuria, frecuentemente cursan con osteopenia.¹⁴⁻¹⁵

Los hallazgos que plantean cambios postranscripcionales como determinantes de las diferencias en la regulación del calcio, y la falta de evidencias que señalen la asociación de un solo gen como el involucrado, alejan la posibilidad de una causa genética única como la responsable de la hipercalciuria. Nuestra investigación se basó en el efecto particular de la dieta sobre los sujetos hipercalciúricos. Las dietas hiperprotéicas son muy comunes en la sociedad actual. El consumo hiperproteico en la dieta genera una acidosis metabólica leve que puede, de forma crónica, relacionarse con la pérdida mineral ósea de pacientes hipercalciúricos.¹

Al aumentar el contenido proteico de la dieta se incrementa significativamente la tasa de filtración glomerular explicado por vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar

renal.^{16,17} Sin embargo, la respuesta compensadora renal de excreción ácida es insuficiente ante el aumento de la producción nitrogenada. Los productos derivados de las proteínas producen disminución del pH sanguíneo y urinario, el cual secundariamente causa un aumento de la excreción renal de calcio que muestra una relación lineal con respecto a la carga de proteínas ingeridas. La carga ácida generada por las proteínas lleva a una acidosis metabólica crónica subclínica que promueve la movilización de calcio del hueso, evidenciándose un aumento de los niveles en los marcadores de resorción ósea, sin un incremento proporcional en los de formación en aquellos sujetos sometidos a este tipo de dietas, de allí que se plantee una asociación entre la acidosis y el desarrollo de osteoporosis en los pacientes hipercalcémicos.¹⁸

Hace más de veinticinco años se propuso que el hueso juega un papel en la homeostasis ácido-básica del organismo sugiriendo que las sales cálcicas serían las bases que neutralizan las cargas endógenas de ácido que provienen de la oxidación de los aminoácidos azufrados de las dietas altas en proteína de origen animal; así, cuando la ingesta proteica se duplica, la excreción de calcio aumenta en 50%.¹⁹ Se ha determinado que el aumento progresivo de la calciuria a medida que aumenta el consumo de proteínas en la dieta, es independiente del consumo cálcico, de manera que el balance de calcio se hace cada vez más negativo a medida que aumenta la carga proteica en la dieta.²⁰

Una de las formas más importantes por medio de las cuales el organismo previene cambios de la concentración de hidrogeniones es a través de los mecanismos tampón. Las sustancias tampón están localizadas en los compartimientos intracelular, extracelular y en el hueso.

En el espacio extracelular el bicarbonato es el tampón más importante y aunque es un tampón efectivo para los ácidos no carbónicos, no puede tamponar al ácido carbónico que tiene que ser tamponado por mecanismos intracelulares. Los principales tampones intracelulares son las proteínas, fosfatos orgánicos e inorgánicos y, en el eritrocito, la hemoglobina. El hueso es también un tampón importante para las sobrecargas ácidas y básicas.²¹⁻²⁷

En una sobrecarga ácida el hueso captura el exceso de los iones H⁺ intercambiándolos por sodio y potasio, a través de disolución del mineral óseo; resultando en la liberación de sustancias tampones, tales como el NaHCO₃ y KHCO₃ inicialmente, y luego CaCO₃ y CaHPO₄ al espacio extracelular.^{24,27,28} El hueso toma parte hasta con 40% de la acción amortiguadora de una sobrecarga aguda proteica.²⁹ Esta acción amortiguadora ósea en la acidosis metabólica

parece ser iniciada, en parte, por el descenso de la concentración plasmática de HCO₃⁻, y no se debe a la simple acción fisicoquímica de liberación de calcio, ya que dicha respuesta no se observa cuando las células óseas están muertas. Se considera que la actividad celular debe jugar un rol importante tanto en la disminución de la actividad osteoblástica como en el aumento de la actividad osteoclástica.³⁰ Se ha demostrado que células mononucleares periféricas obtenidas de pacientes hipercalcémicos muestran aumento de la producción de citocinas relacionadas con la resorción ósea (IL-1 α , IL-6 y FNT- α) y su grado de producción se correlaciona con el grado de desmineralización.¹

La dieta occidental genera aproximadamente 1 mEq de ácido al día y a mayor contenido de precursores ácidos mayor es el grado de acidosis sistémica. En estados de acidosis, como el ayuno prolongado, la acidosis asociada a enfermedades como la diabetes y en condiciones experimentales como la ingestión de NH₄Cl se presenta una asociación entre esta sobrecarga ácida y la hipercalcemia con un balance negativo de calcio. Se demostró que la administración oral de una base como el bicarbonato de potasio en dosis capaces de neutralizar las cargas ácidas endógenas, mejora el balance de calcio y fósforo en mujeres posmenopáusicas, al tiempo que disminuye en ellas los indicadores de resorción ósea.³¹

Se ha llegado a plantear que el aumento de osteoporosis que ocurre con la edad es el resultado de la utilización a través de los años de la capacidad tampón del hueso, ya que si consideramos que para neutralizar 1 mEq de ácido al día se requiere de 2 mEq de Ca⁺ esto implicaría 15% de pérdida de masa ósea inorgánica de un individuo de talla promedio (contenido total de Ca⁺ de aproximadamente 1 Kg) en 10 años.³²

OBJETIVO

Evaluar los cambios del pH sanguíneo posterior a una sobrecarga proteica aguda y relacionarlos con la densidad mineral ósea en sujetos litíasicos hipercalcémicos, litíasicos normocalcémicos y controles sanos.

HIPÓTESIS

Los sujetos con nefrolitiasis hipercalcémica después de una ingesta proteica aguda muestran un mayor descenso del pH sanguíneo con respecto a los sujetos con nefrolitiasis

HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA

normocalciúrica y a los controles sanos. Esta respuesta se relaciona con diferencias en la densitometría ósea entre los grupos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio Experimental Descriptivo Correlacional, en el que se seleccionaron por método aleatorio simple, a 22 pacientes litiásicos de la consulta externa del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Caracas (HUC), 12 pacientes litiásicos normocalciúricos (NC) y 10 pacientes litiásicos hipercalcémicos (HC), además de 11 sujetos controles sanos (CS). Las edades promedio para sujetos HC fueron de $33,2 \pm 11,6$ años, para los NC de $32,7 \pm 13,5$ años y $34,8 \pm 10,2$ años para los CS. Los índices de masa corporal fueron de $23,4 \pm 3,8$ para los HC; $22,9 \pm 4$ para los NC y $23,9 \pm 2,7$ para los CS. La relación femenino-masculino fue 4:1 en HC, 1:1 en NC y de 3:2 en CS. Los pacientes litiásicos tuvieron un promedio de cálculos expulsados de 4 en NC y de 4,5 en HC.

Los grupos fueron estadísticamente similares en cuanto a edad, índice de masa corporal, número de cálculos excretados y proporciones de sexo. Por tanto, comparables entre sí.

Los grupos solo difirieron con respecto a valores de calcio urinario por gramo de creatinina, medidos en la recolección de orina en 24 horas ($p < 0,0001$). No existieron diferencias en cuanto a los niveles de calcio urinario por gramo de creatinina entre sujetos normocalciúricos y controles.

Criterios de inclusión

- * Hombres de cualquier edad y mujeres premenopáusicas.
- * Pacientes litiásicos renales con al menos un episodio de cólico renal.
- * Sujetos controles sin litiasis renal (dado por ausencia de antecedentes de clínica sugestiva).

Criterios de exclusión

- * Insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca o hepática. Patología tiroidea. Hiperparatiroidismo. Hipercalcemia de causa conocida o aún no precisada. Acidosis tubular renal. Osteoporosis u osteopenia previamente diagnosticada.
- * Uso de drogas tiroideas, estrógenos, progesterona, corticoesteroides, anticonvulsivantes, bisfosfonatos, calcitonina, calcio, Aines, antiácidos, vitamina D, citotóxicos.

Pacientes y controles recibieron instrucciones por parte de un nutricionista sobre la dieta a seguir. Se indicó una dieta normocalórica, normosódica, normoproteica y de aporte normal en calcio, asociado a un consumo de líquidos a libre demanda durante 7 días,³⁷ tiempo durante el cual se

realizó la densitometría ósea utilizando: Densitómetro dual por Rx. (Lunar DXP-L, Lunar Corporation, Madison, Wisconsin, EE.UU.).

Al séptimo día de la dieta (día domingo) se realizó la recolección de la orina de 24 horas en envases suministrados con 3cc de Timol. Los sujetos mantuvieron un ayuno de 8 horas aproximadamente, previo a la toma de las muestras. Al octavo día del régimen, los sujetos acudieron a la Sección de Investigación del Servicio de Nefrología Transplante Renal en el HUC, asegurándose de evitar esfuerzos físicos que produjesen transpiración. Los sujetos consumieron 500 cc de agua potable 1 hora previa al inicio de la prueba. Se procedió a tomar una serie de 5 muestras de sangre venosa y de orina con intervalos de una hora entre ellas, a las que se les estudió el pH sanguíneo, pH urinario, creatinina y calcio en suero y orina, además de sodio urinario. Posterior a la primera toma de muestras cada sujeto consumió una carga proteica de 100 gr de carne roja vacuna cocida sin NaCl, además de 500 cc de agua potable. Se midió diuresis horaria administrándose de forma oral igual cantidad de agua potable previa a la siguiente toma. La obtención de las muestras sanguíneas se realizó con colocación de torniquete por tiempo menor a tres minutos. Las muestras para pH se trasladaron en hielo para ser procesadas en lapso menor de 15 minutos en peachímetro automatizado (marca Bayer®, modelo Rapidlab 865) en el departamento de Gases Arteriales del HUC. Las muestras sanguíneas fueron centrifugadas en centrífuga (DAMON/iEC®, División CRU-5000) y la medición del pH urinario se realizó en el peachímetro de calibración manual (marca Orión, modelo 420-A), equipos de la Sección de Investigación del Servicio de Nefrología y Transplante Renal del Hospital Universitario de Caracas.

El suero fue extraído y almacenado junto con las muestras de orina en refrigerador (marca NUAIRE®, Ultralow freezer) a -8°C hasta su procesamiento en la Unidad de Medicina Experimental (Unideme) donde se utilizó equipo de química automatizado por método de fotolorimetría (marca Hitachi®, modelo 750 con reactivos de la casa Roche®). Los datos fueron recopilados mediante el programa Stat View® versión 5.0.1.0, copyright© 1998.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Para la comparación entre dos variables nominales (edad y sexo) se utilizó la prueba Chi². Para el tratamiento de las variables continuas se utilizó la prueba de T pareadas

al comparar las diferencias entre las muestras basales y las sucesivas dentro de cada grupo. Se utilizó para el tratamiento entre variables nominales y continuas la prueba de Anova al comparar las diferencias entre grupos.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

El estudio se realizó gracias al aporte del Fonacit a través del proyecto grupal número G97000808. Se realizó en la Sección de Investigación del Servicio de Nefrología y Transplante Renal del Hospital Universitario de Caracas. Se contó con el apoyo del Departamento de Medicina, el Departamento de Nutrición y del Laboratorio de Gases Arteriales y pH del Hospital Universitario de Caracas y de la Unidad de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óscas de la Policlínica Metropolitana. Las muestras sanguíneas fueron tomadas por médicos residentes del posgrado de Medicina Interna. El diseño de la dieta y la cocción de los alimentos utilizados en el estudio fueron realizados por residentes del posgrado de nutrición clínica del HUC. Se contó con la tutoría y asesoramiento de adjuntos del Servicio de Nefrología y de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas.

RESULTADOS

Los datos demográficos para los sujetos hipercalcémicos (HC), normocalcémicos (NC) y controles sanos (CS) se muestran en las **tablas 1, 2 y 3** respectivamente.

El resto de las variables dependientes también se exponen con sus respectivos valores de la media, desviación estándar y el error estándar en esas tablas.

La variación del pH sanguíneo en los sujetos HC, NC y CS se expone en las **tablas 4 y 2**. Se observa que los sujetos HC presentaron un descenso estadísticamente significativo del pH sanguíneo en la primera ($p = 0,0081$), segunda ($p = 0,0145$) y cuarta hora ($p = 0,0191$) comparadas con la hora basal (T0). Este efecto no se observó en los sujetos normocalcémicos y controles.

Las comparaciones del pH sanguíneo entre grupos se exponen en la **tabla 5**. En estas no se observaron diferencias estadísticamente significativas de los grupos.

La **tabla 6** muestra una variación estadísticamente significativa del pH urinario entre la medición basal y las sucesivas ($p = <0,02$) exceptuando a la primera hora en HC y CS. En la **tabla 3** se muestra que dicha variación corresponde a incrementos del pH urinario.

Al comparar los valores del pH urinario entre grupos se observó que no hay diferencias significativas entre ellos.

Queda expresado en la **tabla 8** que solo las fracciones excretadas de calcio en la primera hora de los pacientes normocalcémicos y controles tienen un incremento estadísticamente significativo ($p = 0,0135$ y $p = 0,0500$). Ver **tabla 4**.

La fracción excretada de calcio comparativa entre grupos, mostró diferencias significativas en los HC con respecto a los NC y CS, solo en las horas 3 y 4 ($p < 0,03$). No se observaron diferencias significativas de las fracciones excretadas de calcio entre NC y CS, en ninguno de los tiempos (grupos iguales). Ver **tabla 4**.

Tabla 1
Estadísticas descriptivas generales de los sujetos

Variables	Hipercalciúricos			Normocalciúricos			Controles		
	Media	DS	ES	Media	DS	ES	Media	DS	ES
Edad (años)	33,2	11,6	3,67	22,92	4,03	1,166	34,87	10,16	3,06
Índice de masa corporal	23,47	3,8	1,21	1,148	,083	,024	23,94	2,68	,809
Densidad mineral ósea (g/cm ²)	1,08	,09	,029	-,073	,820	,247	1,132	,090	,027
Puntaje T total	-,59	1,09	,346	,167	,937	,271	-,227	1,006	,303
Puntaje Z total	-,36	,84	,268	1,196	,129	,037	,109	,935	,282
Densidad mineral ósea (g/cm ²) C. lumbar	1,152	,12	,037	,036	,795	,240	1,144	,105	,032
Puntaje T columna lumbar	-,460	1,01	,319	,117	1,121	,324	-,291	,499	,150
Puntaje Z columna lumbar	-,190	,88	,280	,972	,132	,038	-,045	,482	,145
Densidad mineral ósea (g/cm ²) C. femoral	,924	,13	,042	-,218	1,007	,304	,953	,140	,042
Puntaje T columna femoral	-,578	1,06	,355	,100	,980	,295	-,227	,832	,251
Puntaje Z columna femoral	-,244	1,03	,343	7,367	,059	,017	-,100	,871	,263
pH 0 sangre	7,399	,033	,011	7,366	,039	,011	7,364	,042	,013
pH 1 sangre	7,357	,038	,012	7,376	,029	,008	7,358	,046	,014
pH 2 sangre	7,357	,028	,009	7,375	,050	,014	7,360	,050	,015
pH 3 sangre	7,376	,022	,007	7,374	,031	,009	7,376	,034	,010
pH 4 sangre	7,364	,021	,007	6,357	,954	,302	6,550	,601	,181
pH 0 orina	6,489	,918	,290	6,928	,960	,304	7,386	,030	,009
pH 1 orina	6,983	1,036	,328	7,472	,785	,248	6,955	,803	,242
pH 2 orina	7,247	,770	,243	7,505	,811	,256	7,385	,653	,197
pH 3 orina	7,364	,811	,256	7,360	,766	,242	7,502	,730	,220
pH 4 orina	7,221	,806	,255	,089	,051	,015	7,305	,681	,205
Fracción excretada de calcio T0 (mg/g Cr)	,108	,041	,013	,132	,084	,024	,072	,040	,012
Fracción excretada de calcio T1 (mg/g Cr)	,132	,055	,017	,087	,037	,011	,110	,070	,021
Fracción excretada de calcio T2 (mg/g Cr)	,112	,038	,012	,061	,027	,008	,079	,064	,019
Fracción excretada de calcio T3 (mg/g Cr)	,102	,048	,015	,066	,036	,010	,063	,044	,013
Fracción excretada de calcio T4 (mg/g Cr)	,105	,059	,019	1,082	,498	,144	,050	,027	,008
Fracción excretada de sodio T0 (mg/g Cr)	,758	,385	,122	1,613	,946	,273	,693	,399	,120
Fracción excretada de sodio T1 (mg/g Cr)	,987	,618	,195	2,265	2,125	,614	1,020	,437	,032
Fracción excretada de sodio T2 (mg/g Cr)	1,146	,776	,245	2,587	4,819	1,391	,946	,519	,157
Fracción excretada de sodio T3 (mg/g Cr)	,939	,554	,175	1,626	2,275	,657	1,027	,432	,130
Fracción excretada de sodio T4 (mg/g Cr)	,857	,526	,166	113,4	44,16	12,74	,850	,356	,107
Calcio urinario (mg/24h)	216,7	46,4	14,6	112,9	42,82	12,36	123,56	60,37	18,20
Calcio urinario (mg/g Cr)	198,5	29,2	9,2	32,73	13,15	3,79	108,76	26,93	8,12

Tabla 2

Comparación de la variabilidad del pH sanguíneo entre muestras basales y sucesivas

	Variabilidad pH sanguíneo	Diferencia media	Grados de libertad	Valor t	Valor p
HC	pH 0 - pH 1	,042	9	3,385	,0081
	pH 0 - pH 2	,042	9	3,018	,0145
	pH 0 - pH 3	,023	9	1,882	,0926
	pH 0 - pH 4	,036	9	2,849	,0191
NC	pH 0 - pH 1	,001	11	,078	,9396
	pH 0 - pH 2	-,009	11	-,606	,5566
	pH 0 - pH 3	-,008	11	-,378	,7125
	pH 0 - pH 4	-,007	11	-,445	,6648
CS	pH 0 - pH 1	,006	10	,631	,5424
	pH 0 - pH 2	,004	10	,349	,7346
	pH 0 - pH 3	-,011	10	-1,387	,1955
	pH 0 - pH 4	-,022	10	-2,140	,0580

Nivel de significancia: $p \leq 0,05$ HC-hipercalcémicos, NC-normocalcémicos, CS-contróles sanos.

Tabla 3

Comparaciones del pH sanguíneo entre grupos

T - 0	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	,032	,1213
HC - CS	,035	,0981
NC - CS	,003	,8806
T - 1	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-,009	,6233
HC - CS	-,001	,9604
NC - CS	,008	,6513
T - 2	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-,019	,2438
HC - CS	-,003	,8646
NC - CS	,016	,3068
T - 3	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	,001	,9423
HC - CS	,001	,9735
NC - CS	-,001	,9685
T - 4	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-,011	,3769
HC - CS	-,023	,0708
NC - CS	-,012	,3062

Nivel de significancia: $p \leq 0,05$

Tabla 4

Comparación de la variabilidad del pH urinario entre muestras basales y sucesivas

	Variabilidad pH sanguíneo	Diferencia media	Grados de libertad	Valor-t	Valor-p
HC	pH 0 - pH 1	-,494	9	-1,801	,1052
	pH 0 - pH 2	-,758	9	-3,433	,0075
	pH 0 - pH 3	-,875	9	-3,402	,0078
	pH 0 - pH 4	-,732	9	-2,808	,0204
NC	pH 0 - pH 1	-,571	9	-3,165	,0115
	pH 0 - pH 2	-1,115	9	-7,889	<,0001
	pH 0 - pH 3	-1,148	9	-7,969	<,0001
	pH 0 - pH 4	-1,003	9	-6,119	,0002
CS	pH 0 - pH 1	-,405	10	-1,959	,0785
	pH 0 - pH 2	-,808	10	-4,085	,0022
	pH 0 - pH 3	-,952	10	-4,646	,0009
	pH 0 - pH 4	-,755	10	-4,362	,0014

Nivel de significancia: $p \leq 0,0$ HC-hipercalcúricos, NC-normocalciúricos, CS-controles sanos.

Tabla 5

Comparaciones del pH urinario entre grupos

T - 0	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	,132	,7255
HC - CS	-,061	,8680
NC - CS	-,193	,5997
T - 1	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	,055	,8962
HC - CS	,028	,9449
NC - CS	-,027	,9486
T - 2	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-,225	,4995
HC - CS	-,111	,7319
NC - CS	,114	,7258
T - 3	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-,141	,6902
HC - CS	-,138	,6901
NC - CS	,003	,9926
T - 4	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-,139	,6818
HC - CS	-,084	,7986
NC - CS	,055	,8690

Nivel de significancia: $P \leq 0,05$

Tabla 6

Comparación de la variabilidad de la fracción excretada de calcio entre muestras basales y sucesivas

	Variabilidad de FE.Ca	Diferencia media	Grados de libertad	Valor t	Valor p
HC	FECa 0-FECa 1	-,024	9	-1,705	,1225
	FECa 0-FECa 2	-,004	9	-,358	,7286
	FECa 0-FECa 3	,005	9	,329	,7500
	FECa 0-FECa 4	,002	9	,098	,9244
NC	FECa 0-FECa 1	-,042	11	-2,937	,0135
	FECa 0-FECa 2	,003	11	,233	,8202
	FECa 0-FECa 3	,028	11	1,933	,0794
	FECa 0-FECa 4	,025	11	2,184	,0515
CS	FECa 0-FECa 1	-,037	10	-2,220	,0500
	FECa 0-FECa 2	-,007	10	-,353	,7318
	FECa 0-FECa 3	,009	10	,625	,5461
	FECa 0-FECa 4	,021	10	1,517	,1602

Nivel de significancia: $p \leq 0,0$ HC-hipercalcémicos, NC-normocalcémicos, CS-controles sanos.**Tabla 7**

Comparaciones de la fracción de excreción de calcio entre grupos

T - 0	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	,019	,3289
HC - CS	,037	,0707
NC - CS	,018	,3529
T - 1	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-7,771E-5	,9980
HC - CS	,022	,4873
NC - CS	,022	,4658
T - 2	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	,025	,2259
HC - CS	,033	,1243
NC - CS	,008	,7015
T - 3	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	,041	,0233
HC - CS	,039	,0316
NC - CS	-,002	,9264
T - 4	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	,039	,0375
HC - CS	,056	,0050
NC - CS	,016	,3569

Nivel de significancia: $p \leq 0,05$

Tabla 8

Comparación de la variabilidad de la fracción excretada de sodio entre muestras basales y sucesivas

	Variabilidad de FE.Ca	Diferencia media	Grados de libertad	Valor t	Valor p
HC	FENa 0-FENa 1	-,231	9	-1,172	,2714
	FENa 0-FENa 2	-,391	9	-1,533	,1597
	FENa 0-FENa 3	-,185	9	-1,291	,2287
	FENa 0-FENa 4	-,099	9	-,747	,4742
NC	FENa 0-FENa 1	-,532	11	-2,535	,0277
	FENa 0-FENa 2	-1,184	11	-1,913	,0821
	FENa 0-FENa 3	-1,506	11	-1,081	,3029
	FENa 0-FENa 4	-,543	11	-,808	,4363
CS	FENa 0-FENa 1	-,326	10	-2,997	,0134
	FENa 0-FENa 2	-,253	10	-1,696	,1207
	FENa 0-FENa 3	-,333	10	-2,453	,0341
	FENa 0-FENa 4	-,156	10	-1,064	,3123

Nivel de significancia: $p \leq 0,05$

Tabla 9

Comparaciones de la fracción de excreción de sodio entre grupos

T - 0	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-,324	,0917
HC - CS	,065	,7345
NC - CS	,389	,0401
T - 1	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-,626	,0489
HC - CS	-,032	,9180
NC - CS	,593	,0550
T - 2	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-1,119	,0695
HC - CS	,200	,7440
NC - CS	1,319	,0301
T - 3	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-1,648	,2010
HC - CS	-,087	,9462
NC - CS	1,561	,2139
T - 4	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-,769	,2167
HC - CS	,007	,9910
NC - CS	,776	,2014

Nivel de significancia: $p \leq 0,05$

Tabla 10
Comparaciones de las densitometrías óseas entre grupos

DMO total	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-,060	,1235
HC - CS	-,044	,2587
NC - CS	,015	,6772
Puntaje T total	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-,305	,4653
HC - CS	-,151	,7177
NC - CS	,155	,6956
Puntaje Z total	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-,478	,2174
HC - CS	-,287	,4549
NC - CS	,191	,5992
DMO cuello de fémur	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-,046	,4227
HC - CS	-,007	,9050
NC - CS	,039	,4710
Puntaje T cuello de fémur	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-,360	,4148
HC - CS	-,351	,4265
NC - CS	,009	,9826
Puntaje Z cuello de fémur	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-,344	,4300
HC - CS	-,144	,7395
NC - CS	,200	,2679
DMO Col. lumbar (L2-L4)	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-,054	,2537
HC - CS	,025	,5997
NC - CS	,079	,0846
Puntaje T Col. lumbar (L2-L4)	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-,347	,3153
HC - CS	-,020	,9530
NC - CS	,327	,3187
Puntaje Z Col. lumbar (L2-L4)	Diferencia media	Valor - p
HC - NC	-,447	,2021
HC - CS	-,066	,8494
NC - CS	,382	,2499

Nivel de significancia: $p \leq 0,05$

En relación con la fracción excretada de sodio, se puede observar en la **tabla 10** que los sujetos HC no tuvieron un incremento significativo de la misma en contraste a los sujetos NC y CS quienes en la primera hora y la tercera hora (esta última en CS) incrementaron su excreción significativamente ($p < 0,03$).

Al comparar la fracción excretada de sodio entre grupos, se observó que los sujetos NC son estadísticamente distintos ($p < 0,04$) a los CS en la medición basal y a la hora 2, y a los HC en la primera hora. Ver **tabla 5**.

En las **tablas 6, 7 y 8** se pueden observar las fracciones

HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA

excretadas de calcio y sodio para sujetos HC, NC y CS respectivamente.

En la **tabla 10**, no se evidencian diferencias significativas estadísticamente entre las comparaciones de grupos de las densidades minerales óseas totales, cuello de fémur y columna lumbar, en sus cifras absolutas y en sus puntajes T y Z.

DISCUSIÓN

Ante la sobrecarga aguda de proteínas los sujetos hipercalcémicos (HC) mostraron un descenso estadísticamente significativo del pH sanguíneo a diferencia de los sujetos normocalcémicos (NC) y controles sanos (CS) lo cual sugiere, aunque no hubo diferencias significativas entre grupos, que los pacientes hipercalcémicos tienden a exhibir una respuesta mayor de acidificación ante este tipo de aporte en la dieta, lo cual se corresponde con los hallazgos de múltiples autores^{25,38,39} que han evidenciado mayor grado de acidosis en estos pacientes cuando se les somete a dietas hiperprotéicas durante varias semanas. Nuestros hallazgos incorporan el concepto que incluso en condiciones agudas los pacientes hipercalcémicos tienen un comportamiento distinto al mostrado por pacientes normocalcémicos y sujetos sanos.

Las diferencias en las respuestas de los sujetos hipercalcémicos ante la sobrecarga oral de proteínas también se puso de manifiesto al evaluar la fracción excretada de calcio (FECa) con respecto a los otros dos grupos. La FECa aumentó en todos los grupos estudiados, lo cual es congruente con lo planteado en la literatura.^{3,25,26,28}

Sin embargo, la proporción del incremento fue menor en los pacientes hipercalcémicos, lo que se corresponde con los resultados de Houllier y col.,⁴⁰ pero esta excreción aumentada de calcio se mantiene en los pacientes litiasicos con hipercalcemia a lo largo de las cuatro horas del estudio, a diferencia de la FECa en los pacientes litiasicos normocalcémicos y en los sujetos sanos quienes muestran un pico de excreción cálcica urinaria para retomar inmediatamente la normocalcemia. Al asociar la fracción excretada de sodio (FENa) a la evaluación de los hallazgos del estudio, evidenciamos que aumenta significativamente en normocalcémicos y controles sanos, pero no así en los pacientes hipercalcémicos que no mostraron aumento significativo de la FENa en ninguno de los tiempos evaluados. Llama poderosamente la atención el hecho que los aumentos significativos en la FENa de los pacientes normocalcémicos y sujetos sanos se

corresponde fielmente con los aumentos significativos de FECa en estos grupos, lo cual no se presenta en los sujetos hipercalcémicos que muestran aumento de la calciuria incluso a la tercera y cuarta hora del estudio sin ninguna relación con la FENa. Este hallazgo nos permite sugerir que los mecanismos implicados en la excreción de calcio de los pacientes hipercalcémicos difieren con respecto al de los pacientes normocalcémicos y controles, aún en ausencia de una excreción ácida renal aumentada, ya que en nuestro estudio el pH urinario aumentó significativamente en todos los grupos, incluso cuando se asociaba a un descenso del pH sanguíneo como ocurrió en los pacientes hipercalcémicos.⁴⁰

Nosotros evaluamos la densidad mineral ósea total y parcial en los pacientes hipercalcémicos y la comparamos con la de los controles litiasicos normocalcémicos y sujetos sanos, ya Pietschmann y colaboradores estudiaron a 120 pacientes con nefrolitiasis y evidenciaron menor densidad mineral ósea espinal en los sujetos hipercalcémicos en comparación con los normocalcémicos.¹⁴ Misael da Silva y colaboradores estudiaron parámetros del metabolismo óseo en 40 pacientes litiasicos renales y reportaron que 45% de los pacientes hipercalcémicos fueron clasificados como osteopénicos con 20% menos de masa ósea que los controles normocalcémicos.¹⁵ La asociación con la dieta alta en proteínas también está descrita en la literatura. Kerstetter y colaboradores estudiaron de manera prospectiva el efecto sobre el metabolismo óseo de una dieta hiperproteica en mujeres sanas premenopáusicas, encontrando que hubo un incremento de la excreción renal de calcio sin aumentar su fracción absorbida intestinal y un aumento de los marcadores de resorción ósea sin un incremento compensatorio de los de formación del hueso. Anteriormente, Scheutte y colaboradores habían estudiado hombres sanos bajo dietas hiperprotéicas, evidenciándose mayores niveles de resorción ósea con respecto a controles.²¹ De esta manera, se muestra el efecto de este tipo de dieta en el balance ácido-base aumentando el riesgo de cálculos renales y de pérdida ósea.

Con la reducción extracelular del pH aumenta la actividad osteoclástica, siendo esto un efecto independiente de la PTH. Pequeños descensos del pH, como los que ocurren en condiciones fisiológicas, producen grandes aumentos en la resorción ósea.^{33,34}

Se ha observado que la acidosis induce síntesis de prostaglandinas en el riñón de ratas de laboratorio siendo estas prostaglandinas mediadoras de resorción ósea. Se encontró aumento del flujo óseo de calcio y mayores niveles de prostaglandina E2 en medios ácidos en comparación con medios neutros.³⁵

La reducción del pH induce disolución fisicoquímica ósea sólo durante las primeras tres horas, efectos posteriores son mediados celularmente.³⁶

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, sin embargo fue evidente una tendencia mayor a la osteopenia en los pacientes hipercalcémicos en la densidad mineral ósea total, del cuello femoral y de la columna lumbar evaluados por T-score. El hecho que los sujetos formadores de calcio fueran extraídos de una población de pacientes litiasicos conocidos por el servicio de nefrología, en control regular y bajo tratamiento médico en un porcentaje considerable que se suspendió para la prueba, pudo haber influido en los hallazgos de las densidades minerales óseas.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los hallazgos del presente trabajo experimental complementan las observaciones de múltiples estudios que involucran al hueso en la fisiopatología de la hipercalcemia y se une a los planteamientos de varios autores que señalan a la dieta rica en proteínas como un factor etiológico de los cambios encontrados en el funcionamiento y el estado del hueso de los pacientes con hipercalcemia.

Nosotros evidenciamos una tendencia no estadísticamente significativa hacia la osteopenia en el grupo de pacientes hipercalcémicos comparados con controles litiasicos normocalcémicos y controles sanos. Esto lo asociamos con el descenso significativo del pH observado en hipercalcémicos a diferencia de los otros dos grupos de estudio. Notamos, además un incremento en la fracción excretada de calcio en pacientes hipercalcémicos, la cual no tuvo relación con la excreción urinaria de sodio y resaltamos la persistencia de esta elevación hasta la cuarta hora del estudio con una clara significación estadística que nos presenta elementos para sugerir que los mecanismos implicados en la excreción de calcio de los hipercalcémicos sean diferentes a los involucrados en pacientes litiasicos normocalcémicos y controles sanos. Estos hallazgos son preliminares y se requiere de nuevos estudios con mayor cantidad de pacientes, preferiblemente vírgenes ante la intervención médica para poder profundizar en los análisis de parámetros que permitan evaluar con mayor exactitud los mecanismos renales y del hueso que intervienen en la respuesta a una sobrecarga aguda de proteínas. También propondríamos ampliar la gama

de electrolitos medidos para descartar posibles interacciones intervinientes en los resultados, medición de tasas de filtración glomerular para evaluar el aporte que desempeñan los mecanismos tubulares en los hallazgos, así como medir los niveles de PTH y vitamina D3. En el plano óseo se requiere medir los marcadores de resorción y compararlos con los de formación y asociar mediciones de mediadores celulares, que puedan definir comportamientos funcionales diferentes del microambiente óseo de los pacientes hipercalcémicos en comparación con los normocalcémicos y sujetos sanos.

REFERENCIAS

1. Weisinger JR. Bone loss in hypercalcemia: Cause or consequence? *Am J Kidney Dis.* 1999;33(1): 46-8.
2. Asplin JR y col. Cap 279: Nephrolithiasis. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 15th 2001; (2): 1615-20.
3. Flocks RH. Calcium and phosphorus excretion in the urine of patients with renal or ureteral calculi. *JAMA.* 1939;113:1466-71.
4. Frick KK, Bushinsky DA. Molecular Mechanisms of primary hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(4).
5. Weisinger JR, Hernández E, Carlini RG, Bellorín-Font E. Hipercalcemia y osteoporosis. *Osteoporosis en Iberoamérica.* 1^a Edición. Fantasía de Bogotá. 2000;109-18.
6. Evans RA, Poroos MA, Sutton RAL y col. Urinary excretion of calcium and magnesium in patients with calcium containing renal stones. *Lancet.* 1967; 2: 958-61.
7. Coe FL. Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalcemia, hyperuricosuria, or no metabolic disorder. *Am Med Int.* 1977;87:404-10.
8. Polito C, La Manna A, Cioce F y col. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalcemia in children. *Pediatric Nephrol.* 2000;15:211-14.
9. Tieder M, Modai D y col. Idiopathic hypercalcemia and hereditary hypophosphatemic rickets: Two phenotypical expressions of a common genetic defect. *N Engl J Med.* 1987;316:125-9.
10. Scott P, Ouimet D y col. Suggestive evidence for a susceptibility gene near the vitamin D receptor locus in idiopathic calcium stone formation. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1007-13.
11. Airaksinen MS, Eilers J y col. Ataxia and altered dendritic calcium signaling in mice carrying a targeted null mutation of the calbindin D 28k gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94:1488-93(Abstract).
12. Zerwekh JE, Hughes MR y col. Evidence for normal vitamin D receptor messenger ribonucleic acid and genotype in absorptive hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1995; 80: 2960-65
13. Zerwekh JE, Reed BY y col. Normal vitamin D receptor concentration and responsiveness to Vitamina D3 in skin fibroblasts from patients with absorptive hypercalcemia. *Miner Electrolyte Metab.* 1998; 24: 307-313.
14. Pietschmann F, Breslau NA, Pak. Reduced vertebral bone density in hypercalcemic nephrolithiasis. *J Bone Miner Res.* 1992; 7:1383-88.
15. Misael da Silva AM, dos Reis LM y col. Bone involvement in idiopathic hypercalcemia. *Clin Nephrol.* 2002;57:183-191.

HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA

16. Rodríguez-Iturbe B, Herrera J, García R. Relationship between glomerular filtration rate and renal blood flow at different levels of protein-induced hyperfiltration in man. *Clin Sci.* 1988;74:11-15.
17. Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Dietary protein affects intestinal calcium absorption. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:859-65.
18. Denke MA. Metabolic effects of high-protein, low-carbohydrate diets. *Am J Cardiol.* 2001; 88 (1).
19. Walker RM, Linkswiler HM. Calcium retention in the adult human male as affected by protein intake. *J Nutr.* 1972; 102:1297-1302.
20. Lemann J. Relationship between urinary calcium and net acid excretion as determined by dietary protein and potassium: a review. *Nephron.* 1998;1(suppl1):18-25.
21. Kerstetter JE, Mitnick ME y col. Changes in bone turnover in young women consuming different levels of dietary protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(3): 1052-54.
22. Kurtz I, Maher T, Hulter HN. Effect of diet on plasma acid-base composition in normal humans. *Kidney Int.* 1983;24:670.
23. Relman AS. Metabolic consequences of acid-base disorders. *Kidney Int.* 1972; 1:347.
24. Lemann J Jr, Lennon EJ. Role of diet, gastrointestinal tract and bone in acid-base homeostasis. *Kidney Int.* 1972;1:275.
25. Lemann J Jr, Litzow JR, Lennon EJ. The effects of chronic acid-base loads in normal man: Further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest.* 1966; 45:1608-14.
26. Bettice JA. Skeletal carbon dioxide stores during metabolic acidosis. *Am J Physiol.* 1984; 247: F326.
27. Green J, Kleeman CR. Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. *Kidney Int.* 1991; 39:9.
28. Chabala JM, Levi-Setti R, Bushinsky DA. Alterations in surface ion composition of cultured bone during metabolic, but not respiratory, acidosis. *Am J Physiol.* 1991;261:F76.
29. Burnell JM. Changes in bone sodium and carbonate in metabolic acidosis and alkalosis in the dog. *J Clin Invest.* 1971;50:327.
30. Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol.* 1992; 262:F442.
31. Sebastián A, Harris ST y col. Dampened mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med.* 1994;330:1776-81.
32. New SA. The role of the skeleton in acid-base homeostasis. *Proc Nutr Soc.* 2002;61:151-64.
33. Battle D, Kriengsak I y col. Parathyroid hormone is not anticalciuric during chronic metabolic acidosis. *Kidney Int.* 1982; 22:264-71.
34. Arnett TR, Spowage M. Modulation of the resorptive activity of rat osteoclasts by small changes in extracellular pH near the physiological range. *Bone.* 1996;18:277-7.
35. Krieger NS y col. Prostaglandins regulate acid-induced cell mediated bone resorption. *Am J Physiol Renal.* 2002;79(6):1077-82.
36. Bushinsky DA y col. Physicochemical effects of acidosis on bone, calcium flux and surface ion composition. *J Bone Miner Res.* 1993; 8:93-102.
37. Remer T y col. Estimation of the renal net acid excretion by adults consuming diets containing variable amounts of protein. *Am J Clin Nutr.* 1994;59:1356-61.
38. Lemann JJr, Gray RW y col. The importance of renal net acid excretion as a determinant of fasting urinary calcium excretion. *Kidney Int.* 1986;29:743-6.
39. Lemann J Jr, Litzow JR, Lennon EJ. Studies of the mechanism by which chronic metabolic acidosis augments urinary calcium excretion in man. *J Clin Invest.* 1967;46:1318-38.
40. Houillier P y col. Calcicuric response to an acute acid load in healthy subjects and hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int.* 1996; 50(3): 987-97.

Cromomicosis por *Cladophialophora carrionii*: características citogenéticas básicas. Comunicación preliminar

Federico Naranjo*, Ingrid Márquez*, Aída Falcón de Vargas**, Trina Navas**, Nicole Yegres***, José Francisco Yegres***

RESUMEN

Introducción: hay estudios de diversa índole sobre pacientes con cromomicosis por *Cladophialophora carrionii* del foco endémico del estado Falcón (Venezuela), pero no ha sido estudiada la genética de ellos. **Objetivos:** demostrar alteraciones citogenéticas relacionadas con la enfermedad y comparar su frecuencia en pobladores afectados y no afectados por esta enfermedad. **Métodos:** fueron seleccionados 11 pacientes consanguíneos con diagnóstico o historia de cromomicosis para el grupo de casos y 13 controles no consanguíneos, sin historia ni diagnóstico de la enfermedad. Los estudios citogenéticos se realizaron en muestras de sangre periférica. **Resultados:** ciento por ciento de los casos presentó alteraciones citogenéticas y no se encontraron en ninguno de los controles. Estas alteraciones fueron: ruptura de cromátides en 82%, pérdidas cromosómicas en 17%, ganancias cromosómicas en 7% y los cromosomas 1 y 6 fueron los más frecuentemente asociados a polimorfismo. **Conclusiones:** se demostró la presencia de alteraciones citogenéticas en 100% de los casos mientras que éstas no se encontraron en los controles. El patrón encontrado se puede asociar con otras enfermedades autosómicas recesivas por lo que esta probabilidad debe ser estudiada para definir si es el gatillo o la condición poligénica lo que permite la mayor susceptibilidad a la enfermedad fúngica.

Palabras clave: cromomicosis, citogenética, consanguinidad.

ABSTRACT

Chromomycosis due to *Cladophialophora carrionii*: Basic cytogenetic characters. Preliminary report

Background: There are several studies of the patients with chromomycosis caused by *Cladophialophora carrionii* of an endemic area in the state of Falcon (Venezuela), but their cytogenetics have not been analyzed. **Objectives:** To demonstrate the cytogenetic abnormalities related to the disease, as well as their frequency. **Methods:** The peripheral blood

samples of 11 consanguineous patients with a history or diagnosis of Chromomycosis and 13 non related controls were analyzed. **Results:** All the cases had cytogenetic abnormalities 100% distributed as following: ruptured chromatides 82%, losses 17%, chromosomic gains 7% and chromosomes 1 and 6 were mostly affected. None of the control cases had these any abnormalities. **Conclusions:** Cytogenetic changes were found in all the patients with chromomycosis, but this should be further studied, to find if they are associated to a higher susceptibility to the illness.

Key words: chromomycosis, cytogenetics, consanguinity.

INTRODUCCIÓN

Entre las micosis que han sido estudiadas en Venezuela, la cromomicosis tiene especial importancia dada la extensa línea de investigación, llevada a cabo en el estado Falcón, área endémica de la enfermedad. Es una enfermedad de expresión fundamentalmente cutánea, que puede cursar con compromiso profundo, hasta llegar a ser severa e invalidante para el enfermo desde el punto de vista funcional y estético; el primero es la consecuencia fisiopatológica de la enfermedad y el segundo la psicosocial. Esta micosis, es importante en el área intertropical y su distribución afecta a las zonas xerófilas o semiáridas exclusivamente, lo que le confiere una restricción de riesgo muy importante.^{1,2} Es producida por varios hongos filamentosos productores de melanina, y en el estado Falcón la infección se ha documentado y relacionado con la inoculación traumática, ya que la presencia de la *Cladophialophora carrionii* (*Cl c*) ha sido demostrada en la vegetación espinosa respectiva, con la que se relacionan directamente los enfermos por ser su entorno ambiental y laboral.³

* Hospital General del Oeste. Universidad Central de Venezuela.
** Hospital Vargas de Caracas y Laboratorio de Genética del Hospital de Clínicas Caracas.
*** Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda.

CROMOMICOSIS

A pesar de que en nuestro país existen otras zonas de características semiáridas como el estado Falcón, no se ha descrito una prevalencia similar de la enfermedad. Esto ha llevado a diversos estudios, y una de las hipótesis planteadas es la probabilidad de una condición heredofamiliar propia de la región. La frecuencia calculada para esa zona es de 16.000/1.000 habitantes.⁴

Esta hipótesis ha sido progresivamente documentada, y uno de los pilares que la sostiene es el hallazgo, en estudios previos de alta frecuencia de consanguinidad en la zona. Se reconoce que una de cada cuatro uniones son consanguíneas; sumado a esto, 54% de los pacientes con cromomicosis son producto de estas uniones y que el riesgo calculado para sufrir de esta afección cuando se tiene un hermano enfermo asciende a 3,5 veces más que para el resto de la población, sustentan el planteamiento. En esta investigación, orientada al patrón de herencia en las genealogías evaluadas, se sugiere la posible relación de un gen autosómico recesivo, y la aplicación del modelo del umbral para caracteres multifactoriales (genético-ambientales) de Falcón, y se obtuvo un estimado de heredabilidad del 47% para sufrir la enfermedad en personas consanguíneas.⁵ En la literatura no se encontró relación de la genética con la enfermedad, pero basados en todas estas evidencias y en la idoneidad poblacional que ofrece el foco estudiado, se procedió a realizar un estudio citogenético de los pacientes afectados, para describir la potencial presencia de alteraciones cromosómicas en los portadores de la enfermedad.

HIPÓTESIS

Los pacientes con cromomicosis por *Cladophialophora carrionii* del foco endémico del estado Falcón tendrán alteraciones citogenéticas relacionadas con la enfermedad.

OBJETIVO

Conocer la existencia de alteraciones citogenéticas en los pobladores enfermos del foco endémico de cromomicosis del estado Falcón.

MÉTODOS

Se diseñó un estudio caso-control, no pareado, dirigido a pobladores de la zona semiárida del estado Falcón, definida como área endémica para la enfermedad. Los pacientes

podían ser de cualquier sexo y edad y la recolección de la muestra se realizó entre los meses de octubre y noviembre de 2003.

PACIENTES

Se actualizó el árbol genealógico de los grupos familiares previamente estudiados, y se diseñaron dos grupos, cuyos criterios de inclusión fueron:

Casos: debían formar parte de las familias estudiadas y clasificadas con uniones consanguíneas y tener el diagnóstico clínico y comprobación micológica de la enfermedad producida por la *Cl c*, (11 pacientes).

Controles: debían provenir de la misma área estudiada y no ser producto de uniones consanguíneas previamente definidas, no tener lesiones activas ni historia de haber sufrido la enfermedad previamente (13 individuos). Los 24 individuos eran pacientes con larga exposición solar y factores de riesgo ambientales similares.

Los criterios de exclusión fueron comunes para ambos grupos: presencia presente o pasada de enfermedades malignas, exposición a radiación, agentes oncogénicos o químicos. A todos se les realizó una historia clínica integral y se les tomó muestra para estudio citogenético.

ESTUDIO CITOGENÉTICO

Se tomaron 10 cc de sangre periférica a cada individuo, con heparina y fueron trasladados al Laboratorio de Citogenética del Hospital de Clínicas Caracas y hospital Vargas de Caracas, cumpliendo con todas las normativas incluyendo esterilidad, cadena de frío y traslado en un lapso no mayor de 12 horas. Se realizaron estudios citogenéticos (cultivos y técnicas de bandaje) en linfocitos aislados de sangre periférica mediante técnicas convencionales.

A cada paciente se le realizaron cuatro cultivos independientes con técnica de metafase (250-500 bandas) de alta resolución cromosómica (profase tardía, prometafase temprana, 550-850 bandas), técnica de coloración por giemsa, técnica de bandaje (banda G tripsina, C, Q, NOR) y técnica para fragilidad de cromátides). Se examinaron 50 metafases en cada paciente y se montaron 4 cariotipos por paciente. Fueron consideradas ganancias o pérdidas de cromosomas cuando las aneuploidías fueran clonales (más de 4 metafases). Se determinó la frecuencia de ruptura de cromátides, aneuploidías, polimorfismo genético (heterocromatina y segregación de acrocéntricos), frecuencia de poliploidías y endoreplicaciones.⁶

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó descripción de la muestra en base a porcentajes.

RESULTADOS

La actualización del árbol genealógico reveló 195 personas susceptibles a ser incluidas en el estudio, se seleccionaron 11 personas con diagnóstico clínico y micológico de cromomiosis, 4 con lesiones activas y 7 con lesiones tratadas. Los controles fueron 13 y cumplieron todos los criterios de inclusión. La comparación entre la edad y el sexo no fue estadísticamente significativa, lo que demuestra una selección homogénea ($p=0,4137$), las características generales se muestran en la **tabla 1**.

En cuanto al estudio citogenético en 100% de las 500 metafases examinadas en cada paciente del grupo de casos se encontraron alteraciones numéricas y estructurales, a diferencia de los controles, donde ninguno presentó alteraciones.

Las alteraciones principales estuvieron dadas por la ruptura de cromátide observada en 340 de las 550 metafases evaluadas de 9 de los 11 pacientes del grupo de los casos. No hubo alteraciones en el grupo de controles. **Tabla 2**. Hubo mayor frecuencia en algunos de los grupos cromosómicos y las áreas de ruptura, esto se resume en la **tabla 3**.

Tabla 1
Características generales

Edad	Casos		Controles	
	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
0 - 14	0	0	0	0
15 - 29	0	1	2	2
30 - 44	1	2	1	4
45 - 59	1	1	2	2
60 - >	2	3	0	0
Total	4 (33%)	7 (67%)	5 (38%)	8 (62%)

Tabla 2
Ruptura de cromátidas

Grupos	Ruptura de cromátidas			TOTAL (%)
	Presencia	Ausencia	En metafases	
Casos	9/11	2/11	340/550	82
Controles	0/13	13/13	0/550	0

Tabla 3
Alteraciones según el grupo cromosómico

GRUPO CROMOSÓMICO	CROMOSOMA	SITIO DE RUPTURA	METAFASES (Número)	(%)
GRUPO A	1	1q31.1 1q32.1	66 26	27,0 5
GRUPO B	4	4P15.1	52	15,2 9
GRUPO C	6 12	6p21.2 12q13.2	72 48	21,1 7 14,1
GRUPO D	14	14q23	33	9,7
Otros*	Cr. 5,7,9,13	Rupturas en baja proporción	43	12,6 4
TOTAL			340	100

Los cromosomas afectados por el polimorfismo de la heterocromatina se señalan en la **tabla 4** y se muestra también el polimorfismo de la heterocromatina presente en 6 de 11 pacientes (54,5%).

Las aneuploidias por pérdida o ganancia se describen en las **tablas 5 y 6**.

Tabla 4
Polimorfismo en la heterocromatina

CROMOSOMAS	PACIENTES 6/11	TOTAL %
1qh+9qh+	3/11	27,3
1qh+16qh+	2/11	18,2
1qh+	1/11	9
TOTAL		54,5

Tabla 5

Aneuploidías con ganancia de cromosomas (39/550 metafases)

CROMOSOMAS	+X (%)	+8 (%)
	4	4
Nº	4	4
	5	5
	7	7
TOTAL*	20 (3,6)	19 (3,5%)

Tabla 6

Aneuploidías con pérdida de cromosomas (95/550 metafases)

GRUPO DE CROMOSOMAS	PACIENTES	METAFASES	%
DG; GG	(3)	4/550 5/550 6/550	0,7 0,9 1,1
GG	(2)	8/550 4/550	1,5 0,7
DG	(1)	6/550	1,1
DD	(1)	6/550	1,1
TOTAL*	7/11	39/550	7,1

Tabla 7
Segregación de acrocéntrico

GRUPO DE CROMOSOMAS	PACIENTES	METAFASES	%
DG; GG	3	4/550	0,7
		5/550	0,9
		6/550	1,1
GG	2	8/550	1,5
		4/550	0,7
DG	1	6/550	1,1
DD	1	6/550	1,1
TOTAL*	7/11	39/550	7,1

DISCUSIÓN

Investigaciones previas de este foco endémico de cromomicosis en el estado Falcón, han demostrado una clara relación consanguínea entre las personas afectadas por este mal. Este estudio demuestra que las alteraciones cromosómicas encontradas, se relacionaron con los pacientes que tenían la enfermedad activa o no, en comparación con aquellos expuestos a riesgo similar que no tenían asociación consanguínea y que cumplieron con los criterios de inclusión-exclusión, evitando así el sesgo de describir anomalías citogenéticas inespecíficas. La agregación familiar de la población definida en los casos, tiene un ancestro común en una alta frecuencia que osciló en 1/8, 1/16 y 1/64 en los casos, lo que contrasta con los controles donde la probabilidad es 1/250 según estudios previos. Esta característica de consanguinidad, ofreció a los investigadores una población ideal para evaluar esta relación cromomicosis-herencia. Además, se tomó como agente causal exclusivamente a la *C1c* para evitar sesgos en cuanto a las características de otros hongos productores de la enfermedad.^{1,2,3,4}

Esta investigación, orienta la evidencia hacia la posibilidad de un gen autosómico recesivo, debido a la expresión en individuos de cualquier sexo, sin existir en las familias afectación de todos los hermanos de los individuos estudiados como sucedería al tratarse de una situación dominante.

Las alteraciones estructurales, demostradas por la citogenética, revelan la probabilidad de inestabilidad cromosómica en 100% de los casos, contrastando con la ausencia de esta situación en los controles, hallazgo que, según el diseño del estudio, propone seriamente la relación de la enfermedad como causante de las mismas. El predominio franco se debió a la ruptura de cromátides en 82%. Esta característica es considerada como la mejor expresión de inestabilidad cromosómica, seguida de las aneuploidías, ambas encontradas en los casos de nuestro estudio. Existen descripciones similares en otras enfermedades como por ejemplo, los desórdenes de fotosensibilidad hereditarios de tipo mendeliano autosómicos recesivos, que probablemente presentan reparación defectuosa de ADN, tales como la anemia de Fanconi, síndrome de Bloom y otros como Cockayne y Xeroderma Pigmentosum Cockayne síndrome tipo I.^{7,8,9,10}

Seguin y col. en 1988 encontraron que los rayos ultravioleta inducían ruptura de cromátides en líneas celulares linfoblásticas de pacientes con Cockayne y Xeroderma Pigmentosum I y III.¹⁰ Según estas observaciones y ante las condiciones hostiles de una zona semiárida, de escasa precipitación, altas temperaturas y radiación solar, se plantea que la exposición ultravioleta persistente podría ser un factor desencadenante sobre un sustrato de susceptibilidad genética determinante en los grupos familiares afectados.

Las aneuploidias inducen variaciones en la proliferación cromosómica con la consecuente alteración de la meiosis. Estas alteraciones han sido observadas en procesos infecciosos, neoplásicos o medicamentosos, evidenciándose ganancias o pérdidas de los mismos. En los casos estudiados hubo un franco predominio en las pérdidas cromosómicas (94/550 metafase), lo que equivale a 17% sobre las ganancias (39/550) que fueron 7%.

En los pacientes estudiados no se encontró ningún otro elemento externo, ni en la historia clínica, que explicara la presencia de estos hallazgos, tal y como lo exigió el protocolo de investigación, de donde se excluyeron causas potenciales, de tal forma que solo quedarían la enfermedad y la exposición solar para la explicación de los hallazgos.

La segregación de acrocéntricos, dada por ubicación, que se caracteriza por la atracción entre regiones de reorganizadores nucleares (RON-NOR) considerada como un signo de inestabilidad cromosómica y observada generalmente entre los grupos D (Cr. 13,14 y 15) y G (Cr. 21 y 22), obtuvo un porcentaje alto (64%), pero bajo en proporción con su metafase 39/ 550 (7,1%), sin olvidar que en condiciones normales esto debe ser nulo. (Tabla 7).

Esta investigación logra ofrecer evidencias acerca de la relación genética-cromomocosis, similares a hallazgos encontrados en otras enfermedades heredo-familiares ya mencionadas, y se propone que, al igual que esas enfermedades, exista la posibilidad de que la relación de la luz solar y los rayos ultravioleta sean el predisponente ambiental disparador de los mecanismos que permiten la asociación, sin descartar la probabilidad de predisponentes multifactoriales y la herencia poligénica la cual debe ser estudiada.

Estudios similares en hermanos de pacientes con cromomocosis sin la enfermedad y en pacientes con cromomocosis no emparentados entre sí, son necesarios para confirmar las alteraciones encontradas en esta investigación, además de relacionar las alteraciones halladas con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HLA).

Otro planteamiento con relación a estas alteraciones, es la eficiencia de la respuesta inmune para determinar si los hallazgos genéticos se relacionan con una respuesta inmune defectuosa y la cromomocosis pueda ser la expresión de esta disfunción, lo que explicaría una condición de susceptibilidad heredada.

CONCLUSIONES

- 1) Se demostraron alteraciones cromosómicas en los pacientes con cromomocosis.
- 2) Las rupturas de cromátidas expresaron la inestabilidad cromosómica más frecuente.
- 3) Las pérdidas cromosómicas predominaron sobre las ganancias, siendo el cromosoma 21 (-21) y los cromosomas X y 8 (+X, +8), los más afectados respectivamente.
- 4) La segregación de acrocéntricos se evidenció en un alto porcentaje de los pacientes, pero en baja proporción de sus metafases.
- 5) Los cromosomas 1 y 6 fueron los más asociados a polimorfismos.

RECOMENDACIONES

- 1) Realizar estudios similares en otras áreas endémicas de cromomocosis en nuestro país.
- 2) Implementar el consejo genético en la población susceptible.

REFERENCIAS

1. González Vivas C, Torres L A, Yegres F, Yegres N. Cromomocosis: Estudio epidemiológico en un distrito de la zona semiárida del estado Falcón. Acta Científica Venez. 1987; 38 (spp 2): 202 - 3.
2. Richard Yegres N, Yegres F. *Cladophialophora carrionii*: aportes en el conocimiento de la endemia en Venezuela durante el siglo XX. Rev Soc Venez Microbiol. 1998;18:67-71.
3. Yegres F, Yegres N R, González VR. Técnica rápida y sencilla para el aislamiento de *Cladospodium carrionii* en muestras de vegetación xerófila. Acta Científica Venezolana. 1986;37:593-4.
4. Yegres N R, Yegres F, Zeppenfeld G. Cromomocosis: endemia rural, laboral y familiar en Venezuela. Rev Iberoamericana de Micología. 1992; 9:38-41.
5. Naranjo F, Vilera L, Arrese Igor N, Yegres F, Yegres N R, Chirino H, et al. Componente genético como factor determinante para la cromomocosis por *Cl carrionii* en la zona semiárida del estado Falcón. Bol Soc Venez Microbiol. 1998; 18: 67-71.
6. Yunis J. The Chromosomal basis of human neoplasias. Science 1983; 221:227-36.
7. Cockayne síndrome tipo I. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post-216400>. (Consultado en noviembre 2002).
8. Xeroderma pigmentosum I <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post-278700>. (Consultado en noviembre 2002).
9. Fanconi anemia <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/dispim-227650>. (Consultado en noviembre 2002).
10. Seguin LR, Tarone RE, Liao K. Ultraviolet light-induced chromosomal aberrations in culture cell from Cockayne syndrome and complementation group C Xeroderma Pigmentosum patients: lack of correlation with cancer Am J Hum Genet. 1988; 42:468-75.

Trastornos cognitivos en pacientes hipertensos con anormal descenso nocturno de presión arterial

Moraima Mendoza, Ewaldo Vanderlinder, Ivette Montes de Oca*

RESUMEN

Objetivos: determinar la prevalencia de trastornos cognitivos en pacientes hipertensos que acuden a la consulta de Medicina Interna y determinar su asociación con descenso nocturno anormal de presión arterial.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, transversal, tomando 25 pacientes hipertensos, mayores de 18 años de la consulta de Medicina Interna del hospital Dr. Domingo Luciani, excluyéndose aquellos con antecedentes de Ictus, trastornos de audición y visuales, patologías tiroideas, enfermedades autoinmunes, insuficiencia renal terminal, infección por VIH y diabetes mellitus. Se evaluó función cognitiva por medio de Minimental State Examination (MMSE), prueba del reloj y el Cognistat. Posteriormente se le realizó MAPA durante 24 horas. La muestra fue dividida en pacientes dipper y nondipper, de acuerdo con un descenso de 10% o más de la presión arterial sistólica y/o diastólica durante la noche. **Resultados:** se estudiaron 25 pacientes con edades comprendidas entre 31 y 85 años. Del total de pacientes se agruparon en 7 dippers y 18 nondippers. No hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a edad, género, cronicidad de hipertensión arterial, escolaridad ni en presión de pulso, presión arterial sistólica, diastólica y media (diurna y nocturna); tampoco al evaluar cognición a través del MMSE y test del reloj. Sin embargo, al evaluar la memoria a través del Cognistat, ningún paciente en el grupo dippers, presentó déficit mientras que en 7 de los nondippers estuvo alterada y esta área de función cognitiva fue estadísticamente significativa ($p = 0,006$).

Palabras clave: HTA, Trastornos cognitivos.

ABSTRACT

Cognitive disturbances in hypertensive patients showing nocturnal abnormal blood pressure decrease

Objective: To determine the prevalence of cognitive disorders in ambulatory hypertensive patients and associate these changes with abnormal nocturnal blood pressure fall. **Methods:** We studied 25 hypertensive patients, older than 18 years from the ambulatory setting of internal medicine. We excluded patients with a history of stroke, visual or auditive impairment,

thyroid disease, immune diseases, end-stage renal failure, AIDS and diabetes mellitus. We applied the Minimental Scale Examination, the clock test and Cognistat. Ambulatory measurement of blood pressure was done for 24 hours. Patients were divided into dippers and nondippers depending on a blood pressure fall greater than 10 % during sleep. **Results:** 7 patients were classified as dippers and 18 as nondippers. Only the Cognistat memory test was significantly altered in 7 of the non-dippers ($p=0,006$).

Key words: Hypertension, Cognitive impairment.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial constituye un factor importante en el desarrollo de accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca y es coadyuvante en el caso de la cardiopatía isquémica, insuficiencia renal y aterosclerosis. Es un parámetro variable, sujeto a múltiples cambios determinados por factores externos e internos. Por ello, es necesario obtener muestras repetidas para conseguir una evaluación más veraz de este parámetro cambiante. La monitorización ambulatoria no invasiva de la presión arterial, al realizar múltiples tomas, constituye una técnica que permite obtener una información más precisa. Sin embargo, el diagnóstico de hipertensión se basa en las determinaciones casuales y la monitorización ambulatoria queda limitada a determinadas situaciones, como son: variabilidad inusual en diferentes visitas, la hipertensión de "bata blanca" en sujetos con bajos riesgos cardiovasculares, síntomas sugestivos de episodios de hipotensión e hipertensión resistente a tratamiento con drogas.^{1,2,3}

La disponibilidad de técnicas de registro ambulatorio de la presión arterial (MAPA) ha permitido avanzar en algunos de sus aspectos más particulares y especialmente en las variaciones que presenta. Los cambios apreciados en las

* Hospital Dr. Domingo Luciani. El Llanito, Caracas.

cifras de presión arterial de un individuo, cuando se mide en diferentes ocasiones, pueden ser producidos por múltiples factores, como el estado de los equipos utilizados y el observador, los agentes ambientales que influyen sobre la persona y los elementos intrínsecos del mismo individuo.⁴

La variabilidad global de la presión arterial es, por tanto, la suma de las variaciones ocasionadas por las respuestas a estímulos presores de cualquier clase, provocada por el ritmo circadiano y la debida a ritmos intrínsecos vitales relacionados con el tono vasomotor, la frecuencia cardíaca (particularmente el tono vagal), el efecto de la respiración y la actividad simpática (onda de Mayer). Fisiológicamente los baroreceptores carotídeos y aórticos actúan como moduladores de las variaciones agudas de la presión arterial. Las señales producidas por estos son procesadas a nivel central y permiten la regulación de la presión arterial a través de las vías del sistema nervioso autónomo. La variabilidad, aumenta con la edad, el consumo de alcohol, y se encuentra más elevada en ciertos tipos de personalidad (por ejemplo, de conducta tipo A). Además, se han descrito diversas enfermedades en las que existe un aumento de la variabilidad bien con altibajos entre hipertensión e hipotensión, o con hipertensión arterial sostenida asociada como puede ser el feocromocitoma. Para la medición de la variabilidad, se dispone de diversas clases de aparatos de registro. El método más utilizado por su disponibilidad es la monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) no invasiva, aunque se han realizado estudios incluso con dispositivos de medición portátiles no automáticos.

La hipertensión arterial sistólica se asocia a la reducción de los niveles de función cognitiva e incremento del deterioro cognitivo en la mayoría de las investigaciones. De la misma manera, la variabilidad aumentada de la presión arterial sistólica diurna parece asociarse con demencia vascular tipo Binswanger y con la presencia de infartos cerebrales lacunares.^{5,6,7}

Junto a la variabilidad global existe una variabilidad circadiana, cuyas oscilaciones siguen los ritmos biológicos y el patrón de actividad diario, de manera que durante la noche se detecta un descenso de la presión arterial que alcanza su nadir entre las 3 y las 4 h de la madrugada, con un incremento que se hace rápido entre las 5 y 7 h de la mañana hasta alcanzar de nuevo los valores presentes durante la actividad, aunque este descenso puede ser variable tanto en individuos normotensos como hipertensos. Este patrón nictameral no se observa en 10% de los normotensos. Los máximos descensos de la presión arterial ocurren en los estadios más profundos del sueño de onda lenta (estadios III-IV), ascendiendo hasta 10% de los valores durante el día en las fases REM coincidiendo con la actividad onírica del individuo.

En pacientes hipertensos el patrón es generalmente similar a los normotensos, exceptuando que hay un reajuste hacia arriba en los valores de presión arterial, siendo las diferencias entre valores diurnos y nocturnos expresadas como porcentajes similares en normotensos e hipertensos, aunque en términos absolutos el descenso sea mayor en estos últimos. En 1988 O'Brien et al.⁸ propusieron la clasificación dipper y nondipper para referirse a los pacientes que no consiguen disminuir en 10% sus cifras de presión arterial nocturna con respecto a la diurna, o en términos absolutos, que no reducen en 10 mmHg la presión arterial sistólica y/o 5 mmHg la presión arterial diastólica.⁶ Tal clasificación se basa en la hipótesis de que el daño a órgano blanco es mayor y el pronóstico es peor cuando la carga de presión arterial es persistente a lo largo de las 24 horas que cuando se limita a las horas diurnas. Este cambio se correlaciona más estrechamente con patrones de sueño y despertar que con la hora del día, como se ilustra por el ritmo de presión arterial que sigue el ciclo invertido de actividad en los trabajadores nocturnos. El estado nondipper se correlaciona con daño a órgano blanco más avanzado y peor pronóstico que quien mantiene estado dipper y parece asociarse a hipertrofia del ventrículo izquierdo, enfermedad cerebrovascular, microalbuminuria y progresión de la enfermedad renal. La mayoría de los estudios de monitoreo ambulatorio de presión arterial en pacientes con infartos lacunares han demostrado que el estado nondipper se correlaciona con la ocurrencia y la extensión de lesiones difusas en la sustancia blanca o de infartos lacunares. En un estudio realizado con 177 pacientes ingresados por infarto lacunar se encontró que el estado nondipper es factor de riesgo independiente para el desarrollo de demencia.^{6,12}

Se ha reportado que en los pacientes nondipper se produce alteración de la regulación autonómica, por lo que se plantea que esto puede ser causa de control neurogénico anormal de la circulación cerebral a través del tiempo, resultando en un estado isquémico crónico cerebral.¹³

Motivados en el efecto que la ausencia o disminución del descenso nocturno de la presión arterial tiene sobre órganos diana como el cerebro, surge la interrogante de si estos pacientes tienen o no mayor riesgo de presentar trastornos cognitivos, y de ser así, extremar medidas que limiten la lesión cerebral.

El descenso nocturno anormal de presión arterial (pacientes nondippers) se asocia con mayor frecuencia a trastornos cognitivos en pacientes hipertensos.

OBJETIVOS

- 1) Determinar la prevalencia de trastornos cognitivos en pacientes hipertensos que acuden a la consulta de Medicina Interna y determinar su asociación con anormal descenso nocturno de presión arterial.
- 2) Determinar el grado de descenso nocturno de presión arterial en los pacientes hipertensos que acuden a la consulta de Medicina Interna del hospital Domingo Luciani.
- 3) Establecer diferencias en la puntuación obtenida en el MMSE y test del reloj entre pacientes dipper y nondipper.
- 4) Determinar la asociación entre déficit cognitivo evaluado por medio de cognistat y anormal descenso nocturno de presión arterial.

MÉTODOS

Selección de pacientes

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, tomando 25 pacientes hipertensos masculinos y femeninos, mayores de 18 años que acudieron a la consulta de Medicina Interna del hospital Dr. Domingo Luciani del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, en El Llanito, estado Miranda. Se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de ictus, trastornos de audición y visuales, patologías tiroideas, enfermedades autoinmunes, insuficiencia renal terminal, infección por VIH y diabetes mellitus. Cada uno de los pacientes que cumplió con los criterios anteriormente mencionados, firmó un consentimiento informado. Se les elaboró durante la consulta una historia clínica completa, donde se copiaron los datos de interés para el estudio.

Evaluación cognitiva

A todos se les evaluaron sus funciones cognitivas por medio de pruebas Minimental State Examination (MMSE), del reloj (a la orden y a la copia) y del examen del estado cognitivo neuroconductual (cognistat).

Monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA)

A todos los pacientes se les registró MAPA con un equipo oscilométrico (OSCAR 2 de Sun Tech Medical Instruments, Inc.)

cuyo brazalete fue colocado en el brazo no dominante. Se programó el equipo para registrar presión a intervalos de 20 minutos en el día y de 45 minutos en la noche. Se le indicó a los pacientes que fueran a su domicilio y continuaran con sus actividades habituales, teniendo el cuidado de mantener inmóvil el brazo mientras el equipo estuviese haciendo un registro, y que regresaran a la consulta al día siguiente para retirarlo. El equipo calculó el valor promedio de presión arterial sistólica y diastólica en 24 horas, valor promedio diurno (6 am a 11 pm) y valor promedio nocturno (11:01 pm a 5:59 am). El grado de descenso nocturno de presión arterial se calculó luego sobre la de base la siguiente fórmula:

$$(\text{valor promedio diurno} - \text{valor promedio nocturno}) / \text{valor promedio diurno}$$

Se consideró como nondippers a aquellos pacientes hipertensos que no expresaron un grado de descenso de presión arterial nocturna mayor del 10%, respecto a la diurna y dippers a aquellos que sí lo tuvieron.

Estadística

Se realizó el análisis comparando al grupo de pacientes nondippers con los dippers con respecto a las puntuaciones obtenidas en los test de evaluación cognitiva: MMSE y prueba del reloj por medio de prueba "t" de Student, tomando valor de $p < 0,05$ para diferencia significativa entre ambos grupos.

Para evaluar la diferencia entre ambos grupos en cuanto al desempeño en el examen del estado cognitivo neuroconductual (cognistat) se comparó la frecuencia de déficit cognitivo en cada grupo por la prueba de Fisher.

RESULTADOS

La edad de los 25 pacientes estuvo entre los 31 y 85 años: 5 masculinos y 20 femeninos. Del total de pacientes se agruparon en 7 dippers y 18 nondippers. No se observó diferencia significativa en ambos grupos en cuanto a edad, género, cronicidad de hipertensión arterial y escolaridad. (Tabla 1.)

Tabla 1
Características generales de la muestra

Variables	Dippers (n=7)	Nondippers (n=18)	p
Sexo			
Femenino (%)	4 (16)	16 (64)	0,11
Edad			
X, DE	51±12	55±14	0,55
Cronicidad			
X, DE	7±2	8±3	0,42
Escolaridad			
X, DE	10±4	9±5	0,42

X = media, DE = desviación estándar.

Tabla 2
Características hemodinámicas de la muestra

Variables	Dippers (n=7)	Nondippers (n=18)	p
Presión de pulso (mmHg)			
Día			
X, DE	53±11	52±10	0,83
Noche			
X, DE	51±11	53±11	0,76
Presión arterial sistólica (mmHg)			
Día			
X, DE	127±12	128±14	0,80
Noche			
X, DE	115±14	122±16	0,19
Presión arterial diastólica (mmHg)			
Día			
X, DE	73±4	76±10	0,48
Noche			
X, DE	64±6	69±10	0,18
Presión arterial media (mmHg)			
Día			
X, DE	92±6	96±11	0,47
Noche			
X, DE	82±9	89±12	0,18

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre dippers y nondippers en cuanto a presión de pulso, presión arterial sistólica, diastólica y media (diurna y nocturna). (Tabla 2.)

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el MMSE (p = 0,25), tampoco en el test del reloj a la orden (p = 0,50) ni a la copia (p = 0,45), entre los pacientes dipper y nondipper. (Tabla 3.)

Tabla 3

MMSE y test del reloj en pacientes dippers y nondippers

Variables	Dippers (n=7)	Nondippers (n=18)	p
MMSE			
X, DE	28.0±2.6	26.3±3.4	0,25
Test del reloj (orden)			
X, DE	9.0±1.0	8.5±1.9	0,50
Test del reloj (copia)			
X, DE	9.6±0.4	9.1±1.7	0,45

Tabla 4

Puntuación anormal en cognistat

Área	Dippers (n=7)	Nondippers (n=18)	p
Comprensión, n (%)	1 (14)	3 (16)	0,69
Lenguaje			
Repetición, n (%)	2 (28)	4 (22)	0,55
Nominación, n (%)	1 (14)	1 (14)	0,48
Construcción, n (%)	2 (28)	8 (44)	0,39
Memoria, n (%)	0 (0)	7 (38)	0,006
Cálculo, n (%)	2 (28)	11 (61)	0,15
Semejanza, n (%)	1 (14)	8 (44)	0,17
Razonamiento			
Juicio, n (%)	1 (14)	2 (11)	0,64

Como se muestra en la **tabla 4** no hay diferencias al evaluar lenguaje, construcción, cálculo y razonamiento. No hubo ningún paciente dipper con trastorno de memoria y fue en esta área donde se observó diferencia estadísticamente significativa entre dippers y nondippers (p=0,006).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio 72% de los pacientes con hipertensión arterial fue clasificado como nondipper, a diferencia de los estudios consultados que describen que la mayoría de los pacientes hipertensos esenciales son dippers,

con una minoría del 3,6% reportada por Palatini et al., que se presentan como nondippers.^{11,12,15} Esta diferencia podría explicarse por:

* La clasificación dipper y nondipper surge de una dicotomización arbitraria de una variable continua (es decir, diferencia en la presión arterial día-noche), al igual que las definiciones de los periodos diurno y nocturno y la línea de partición entre dipper y nondipper.¹² McAlister y colaboradores señalan que el estatus puede no ser fácilmente reproducible citando como ejemplo que de 253 pacientes monitorizados por 48 horas solo 71% fue clasificado dipper o nondipper similarmente en días consecutivos.¹⁴

* Los estudios consultados fueron realizados en poblaciones diferentes.

Como se observa en la **tabla 3**, no se encontró diferencia significativa entre los pacientes dipper y nondipper en las puntuaciones del minimental test (MMSE) y test del reloj, pero al explorar áreas separadas de función cognitiva a través del cognistat ningún paciente dipper presentó trastornos de memoria mientras que en los nondipper 7 de ellos reportaron déficit, teniendo este hallazgo significancia estadística, por lo que se podría concluir que hay asociación entre descenso nocturno anormal de presión arterial y trastornos cognitivos en los pacientes hipertensos de nuestra población.

La mayoría de los estudios reportan mayor prevalencia de daño a órgano blanco: hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria, progresión de enfermedad renal y lesiones cerebrales (lesiones isquémicas silentes, infartos lacunares).^{7,13}

Sin embargo, no todas las lesiones cerebrales producen impedimento cognitivo detectable mediante las pruebas utilizadas, por lo que los puntajes normales en algunos de los pacientes no deben ser tomados como evidencia de que no existe patología cerebral. Sería interesante complementar la evaluación cognitiva con estudios de imágenes (TAC y RMN cerebral), que nos permitan detectar lesiones corticales y subcorticales que no tienen expresión clínica.

REFERENCIAS

1. Goldstein IB, Bartzokis G, Hance D, Shapiro D. Relationship between blood pressure and subcortical lesions in healthy elderly people. *Stroke*. 1998; 29:765-72.
2. Baguet JP, Mallion JM. Self-monitoring of blood pressure should be used in clinical trials. *Blood Press Monit*. 2002;7:55-9.
3. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension*. 2000; 36:894-900.
4. Rodes J, Guardia J. *Medicina Interna*. Tomo I. Masson S.A. Hipertensión arterial esencial. Barcelona. 1997;2326-35.
5. Swan GE, Carmelli D, Larue A. Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults. *Stroke*. 1998; 29:2334-40.
6. Robles NR. Blood pressure variability and cardiovascular morbimortality. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53:110-6.
7. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Kasai T, Ozasa K. Twenty four hour blood pressure and MRI as predictive factors for different outcomes in patients with lacunar infarct. *Stroke*. 2002;33:997-305.
8. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and Nondippers. *Lancet*. 1988; 2:397.
9. The sixth report of the Joint Committee on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med*. 1997; 157:2417-46.
10. Verdecchia P, Porcellati C, Schilaci G, Borgioni C, Ciucci A et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 24:793-801.
11. Lip GYH, Gibbs CR, Beevers D. Ambulatory blood pressure monitoring and stroke. More questions than answers [editorial]. *Stroke* 1998;29:1495-7.
12. Verdecchia P. Prognostic Value of Ambulatory Blood Pressure. *Current Evidence and Clinical Implications*. *Hypertension* 2000; 35: 844-51.
13. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Kimura J. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. *Stroke*. 1998; 29:570-6.
14. McAlister FA, Strauss SE. Measurement of blood pressure: an evidence based review. *BMJ*. 2001; 322:908-11.
15. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anaceno M et al. Clinical Relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med*. 1992;152:1855-60.
16. The Seventh report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003;289; 2560-72.
17. Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population. Results from the PAMELA study. *Hypertension*. 2002; 39(Pt2):710-14.
18. Folstein M, Folstein SE, McHugh PR, "Minimental state" a Practical Method for Grading the cognitive States of Patients for the Clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975; 12:189-98.
19. Roper BL, Bieliauskas LA, et al. Validity examination of the Minimental State Examination and the Neurobehavioral Cognitive Status Examination in Cognitive Screening. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*. 1996;9:54-7.
20. Schwamm LH, Dyke CV, et al. The Neurobehavioral Cognitive Status Examination: comparison with the cognitive capacity screening examination and the Mini Mental State Examination in a neurosurgical population. *Annals of Internal Medicine*. 1989;107:486-91.

Enfermedad de Moya-Moya

Asdrúbal Fajardo*, Ramón Pinto**, Carlos Mosquera***, Oswaldo Trocel****
y Yourki Tairuz*****

RESUMEN

Se presenta el caso de un joven de 28 años, de nacionalidad china, con cinco años en el país, procedente del estado Guárico quien presentó cuadro de hemorragia subaracnoidea masiva y posterior hidrocefalia obstructiva, ameritando colocación de catéter de drenaje ventriculoperitoneal y permanencia en Cuidados Intensivos conectado a ventilación mecánica por dos semanas. La angiografía cerebral mostró obstrucción total de ambas carótidas internas en su parte terminal con presencia de red telangiectásica colateral, compatible con oclusión intracraneal progresiva múltiple (enfermedad de Moya-Moya). Se realiza un breve recuento teórico de esta rara enfermedad de etiología aún incierta que afecta preferentemente a personas asiáticas.

Palabras clave: enfermedad de Moya-Moya, oclusión intracraneal progresiva múltiple, accidente cerebrovascular hemorrágico.

ABSTRACT

MOYA-MOYA DISEASE

We present the case of a 28 year-old man, born in China, who came to this country five years ago. He was admitted with a massive subarachnoid hemorrhage and later an obstructive hydrocephalus; ventriculoperitoneal derivation was performed, and connected to mechanical ventilation for two weeks. The cerebral angiography showed complete obstruction of both internal carotid arteries near the terminal portion with the presence of telangiectatic collateral vessels compatible progressive intracranial multiple occlusion (Moya-Moya disease). This illness is of higher prevalence in Asian people.

Key words: Moya-Moya illness, multiple progressive intracranial occlusion, hemorrhagic stroke.

INTRODUCCIÓN

Los diagnósticos diferenciales que se plantean ante un paciente de 28 años que presenta un cuadro de hemorragia subaracnoidea aguda incluyen ruptura de un aneurisma cerebral, sangrado por malformación arteriovenosa, discrasias sanguíneas, etc. Siendo, la mayor parte de las veces, aclarado el diagnóstico con la angiografía cerebral. En el caso que se expone a continuación, la angiografía reveló la presencia de una rara enfermedad que afecta mayormente a individuos asiáticos y que se presentó en un inmigrante chino. Esta enfermedad se caracteriza por la oclusión progresiva de los grandes vasos cerebrales intracraneales especialmente las carótidas, con manifestaciones más frecuentes de isquemia cerebral, pero con posibles síntomas hemorrágicos como en el caso presentado a continuación.

Esta enfermedad de Moya-Moya fue caracterizada por primera vez a finales de la década de los cincuenta y comienzos de los sesenta, y sus descripciones fueron introducidas a la literatura médica en idioma inglés por primera vez en 1968.^{1,2}

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 28 años, natural de China, con cinco años de estadía en el país y procedente de Valle de la Pascua (estado Guárico), de ocupación comerciante, quien en horas de la madrugada fue despertado por cefalea brusca de muy fuerte intensidad, acompañada de vómitos y con pérdida de conciencia. Fue trasladado a la ciudad de Valencia donde es ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

*Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera, Valencia, Edo. Carabobo.
** Hospital Molina Sierra, Puerto Cabello, Edo. Carabobo. *** Hospital Ángel Larralde, Valencia, Edo. Carabobo. **** Hospital Prince Lara, Puerto Cabello, Edo. Carabobo. ***** Hospital Militar de Caracas, Venezuela.

ENFERMEDAD DE MOYA-MOYA

Sus antecedentes solo revelaron un episodio de hemiparesia a los siete años de edad con recuperación total a los dos meses. La tomografía realizada el día de su ingreso reveló hemorragia subaracnoidea masiva con drenaje a todo el sistema ventricular, hematoma intraparenquimatoso talámico e hidrocefalia obstructiva aguda.

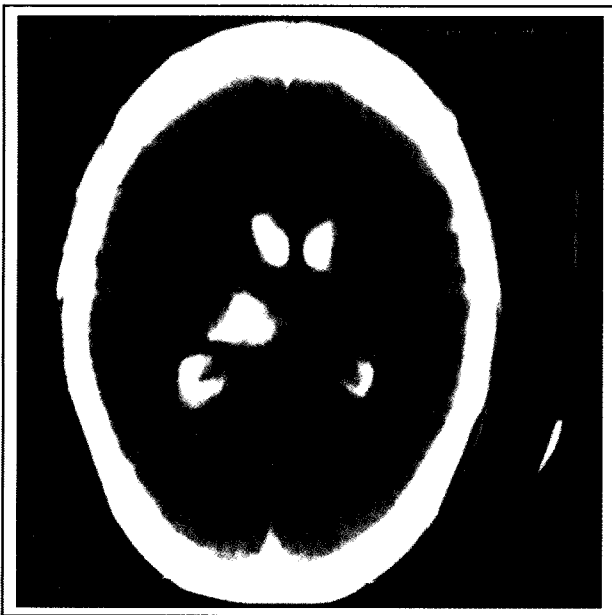
La exploración inicial reveló rigidez de nuca, anisocoria caracterizada por parálisis midriática de pupila izquierda, ptosis palpebral ipsilateral, Glasgow 7 puntos y con respuesta motora de hiperextensión en hemicuerpo derecho. Se constató hipereflexia de miembros inferiores, Babinski y clonus bilateral. El resto del examen físico fue normal. El día de su ingreso fue conectado a ventilación mecánica y se le realizó derivación ventricular con drenaje externo, ameritando el uso de dopamina los dos primeros días por hipotensión persistente. Su tratamiento inicial incluyó uso de nimodipina EV, manitol al 18 %, difenilhidantoína EV, ranitidina EV, ceftriaxone EV, hidratación y reposición hidroelectrolítica.

Al tercer día, en UCI, se evidenció infección respiratoria por lo que se agregó moxifloxacina. Cultivo de secreción endotraqueal: *Pseudomonas cepacia*.

Al quinto día, luego de cerrar el sistema de drenaje ventricular por 12 horas se realizó TAC control que mostró discreta mejoría del contenido de sangre intracerebral pero con dilatación del sistema ventricular supratentorial. (Figura 1.)

Figura 1

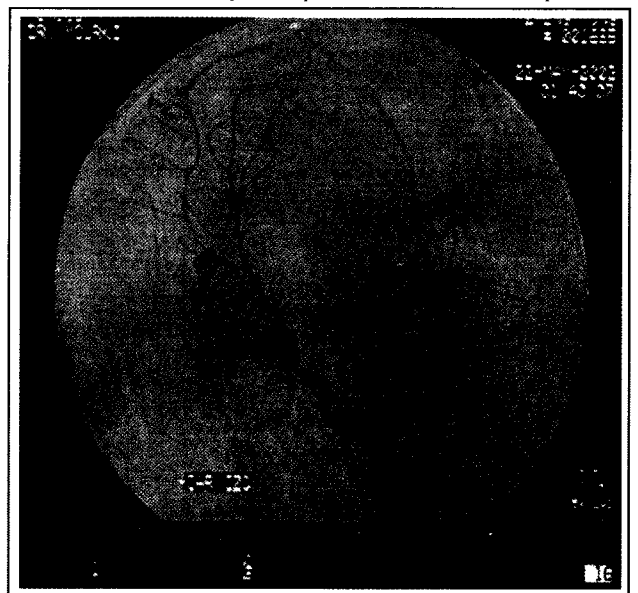
Corte tomográfico que muestra hemorragia talámica, con drenaje al sistema ventricular.



Al octavo día, se colocó un sistema de drenaje ventriculoperitoneal; con un Glasgow de 13 puntos es trasladado al día siguiente en condiciones estables a una habitación. Se realizó arteriografía cerebral que evidenció: "Obstrucción total de ambas arterias carótidas internas supraclinoideas con importante dilatación de las arterias oftálmicas y presencia de red telangectásicas colateral compatible con enfermedad de Moya-Moya." (Figura 2.)

Figura 2

Angiografía del sistema carotideo izquierdo muestra acentuada hipertrofia de la arteria oftálmica y ausencia total de flujo en las cerebrales anteriores y media por obstrucción carotídea superior.



Al décimo día, en vista de una nueva disminución de su estado de conciencia, se realizó nueva TAC cráneo que mostró nueva hidrocefalia aguda con obstrucción del sistema de drenaje, colocándose nuevamente sistema de drenaje externo el cual fue retirado y sustituido por nuevo sistema de drenaje definitivo ventriculoperitoneal el día 17. El día 20 egresó con hemiparesia izquierda, parálisis del III par izquierdo, apertura ocular espontánea, obedeciendo órdenes y con afasia de expresión.

Dos meses después se encuentra en su domicilio con recuperación parcial de su déficit motor izquierdo, deambulando con ayuda y con lenguaje escaso, pero con otras funciones cerebrales superiores conservadas; laboratorio, radiografía de tórax y electrocardiograma fueron normales.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Moya-Moya es una enfermedad cerebrovascular progresiva, caracterizada por la estenosis u oclusión observada en la porción terminal de las arterias carótidas internas y en las porciones proximales de las arterias cerebrales anteriores y/o medias. Es frecuente encontrar vasculatura anormal colateral o telangettásica en la vecindad de la obstrucción. Esta obstrucción de las ramas mayores del polígono de Willis suele comenzar en el sífon carotideo.^{3,4}

El primer reporte consistente de la enfermedad, con criterios para el diagnóstico fue presentado por Takeuchi en 1961. Aunque la mayoría de los casos han sido reportados en el sudeste asiático, principalmente en Japón, Korea y China, otros casos han sido reportados a través de todo el mundo, pero con una más baja incidencia que en estos países asiáticos.

Los reportes de prevalencia e incidencia en Japón han sido de 3,16 y 0,35 por 100.000 habitantes respectivamente; en Estados Unidos aunque más difícil de estimar, las cifras se calculan en una prevalencia de 1,2 y una incidencia de 0,052 por 100.000 habitantes. Los casos en el sexo femenino predominan levemente en varias series reportadas con una razón de 1,8:1 sobre el sexo masculino.

La enfermedad parece tener un pico de incidencia bimodal en la primera y en la cuarta década de la vida.^{5,6,7}

La causa de la enfermedad permanece desconocida aunque algún grado de predisposición genética se considera, al encontrarse 10% de casos entre familiares de primer orden. Factores de crecimiento fibroblástico han sido propuestos como responsables de la proliferación neovascular. Asociaciones con virus de Epstein Barr y alteraciones en la producción de prostaglandina E por las células del músculo liso vascular también han sido descritas. Los hallazgos histopatológicos consistentemente descritos incluyen proliferación de la íntima con estenosis u oclusión resultante, a veces asociado con degeneración lipoidea y sin evidencia de inflamación crónica.^{3,8,9}

La enfermedad se manifiesta más frecuentemente como isquemia cerebral en sus variedades de ACV transitorio y ACV isquémico en la primera década de la vida. En el caso descrito el paciente presentó déficit neurológico en la infancia, hecho frecuente en estos pacientes. Las manifestaciones motoras son las más comúnmente descritas (80,5%). Otros síntomas incluyen convulsiones, movimientos coreiformes, cefalea y otros trastornos motores. Hay algunos reportes de disminución del coeficiente intelectual en niños con la enfermedad.¹⁰

Los episodios isquémicos son más frecuentes en los niños y los trastornos hemorrágicos son más comunes en los adultos, como el caso presentado (65% vs 5% en niños). Se han descrito hemorragias subaracnoideas, intraventriculares e intraparenquimatosas. Dentro de las hemorragias intraparenquimatosas, un estudio mostró hematoma de los ganglios basales en 40 % de los casos, seguido de hemorragias talámicas (como en el caso descrito) en 30% de los casos. Los resangrados son posibles y empeoran el pronóstico significativamente.^{11,12}

Actualmente existe confusión con la terminología usada. El término "Síndrome de Moya-Moya" se utiliza cuando los hallazgos de la enfermedad se relacionan con una enfermedad de base. Se ha descrito asociado con talasemia, anemia drepanocítica, neoplasias, sarcoidosis, desórdenes genéticos, etc. Recientemente se ha propuesto dar paso al término "enfermedad sistémica con angiografía Moya-Moya". Probablemente, la confusión será aclarada al conocerse totalmente la etiología de la enfermedad.¹³

No está clara la conducta terapéutica adecuada para estos pacientes. Han sido indicados, con resultados controversiales; antiagregantes plaquetarios, vasodilatadores y calcioantagonistas. Hay evidencia de que el tratamiento quirúrgico puede mejorar el pronóstico neurológico: revascularización indirecta como la sinangiosis pial, sinangiosis encefaloduroarterial y procedimientos de revascularización directa como bypass temporal superficial a cerebral media.^{14,15,16}

REFERENCIAS

1. Takeuchi K, Shimuzu K. Hypogenesis of bilateral internal carotid arteries. No To Shinkei. 1957; 9:3743.
2. Kudo T. Spontaneous occlusion of the circle of Willis: a disease apparently confined to Japanese. Neurology. 1968;18:48 485-96.
3. Yonekawa Y, Handa H, Okuno T. Moya-Moya disease: diagnosis, treatment and recent achievements. Stroke. 1986;17:805-29.
4. Wetjen N, Garell C, Stence N, Loftus C. Neurosurg Focus. 1998 (5):1.
5. Wakai K, TamaKoshi A, Ikezaki K, et al. Epidemiological features of Moya-Moya disease in Japan: findings from a nationwide survey. Clin neurol neurosurg. 1997; (suppl 2): S1- S5.
6. Yamaguchi T, Tsashiro M, Hasegawa Y. All cases of occlusion of the Circle of Willis collected in the cooperative study in Japan. Summary of six years, in Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis. (Moyamoya disease). Annual Report Tokyo: Ministry of Health and Welfare. 1983; pp. 15-27.
7. Chiu D, Sheddcn P, Bratina P, et al: Clinical features of Moya-Moya disease in the United States. Stroke. 1998;29:1347-51.
8. Malek AM, Connors R. et al. Elevation of cerebrals fluid levels of basic fibroblast growth factor in Moya-Moya and central system disorders. Pediatr neurosurg. 1997; 27:182-189.

ENFERMEDAD DE MOYA-MOYA

9. Shetty-Alva S. Familial Moya-Moya disease in Caucasians. *Pediatr Neurol.* 2000; 23:445-47.
10. Imaizumi C, Imaizumi T, Osawa M, et al. Serial intelligence test scores in pediatric Moya-Moya disease. *Neuropediatrics.* 1999; 30:294-9.
11. Gosalakkal JA. Moya-Moya disease: A review. *Neurology India.* 2002;50:6-10.
12. Pineda J, Palomeque A, Cambra F, et al. Moya-Moya disease. A cause of vascular occlusion in childhood. *An Esp Pediatr.* 1999;50 (1): 44-8.
13. Hoffman HJ. Moya-Moya disease and syndrome. *Clin Neurol Neurosurg.* 1997; 99 Suppl 2: S39-44.
14. Scott MR. Surgery for Moya-Moya syndrome: Yes. *Arch Neurol.* 2001;58:128-9.
15. Golby AJ, Marks MP, Thompson RC. Direct and combined revascularization in pediatric Moya-Moya disease. *Neurosurgery.* 1999;45:50-8.
16. Imaizumi T, Hayashi H, Saito K, et al. Long term outcomes of pediatric Moya-Moya disease monitored to adulthood. *Pediatr Neurol.* 1998; 18:321-25.