



REVISTA de la SOCIEDAD PERUANA de MEDICINA INTERNA

Volumen 23 número 2

abril-junio 2010

ISSN 1681-9721

SOCIEDAD PERUANA DE MEDICINA INTERNA

CONSEJO DIRECTIVO 2009-2010

PRESIDENTE

Dra. Rosa Cotrina Pereyra

VICEPRESIDENTE

Dr. Robert Palomino de la Gala

SECRETARIO GENERAL

Dr. James Gutiérrez Tudela

TESORERA

Dra. Carmen Palomino Guerrero

SECRETARIO ACCIÓN CIENTÍFICA

Dr. Robert Cumpa Quiroz

SECRETARIA DE FILIALES

Dra. Liliana Cabani Ravello

VOCAL DE ÉTICA Y CALIFICACIÓN PROFESIONAL

Dra. Diana Rodríguez Hurtado

VOCAL DE PUBLICACIONES

Dr. Rolando Vásquez Alva

PRESIDENTES DE FILIALES

FILIAL AREQUIPA

Dr. Rafael Tapia Pérez

FILIAL CHICLAYO

Dr. Carlos Hidalgo Aguilar

FILIAL CUSCO

Dra. Sandra Vargas Márquez

FILIAL ICA

Dr. Fernando Carranza Quispe

FILIAL PIURA

Dr. Jorge Barrantes Vargas

FILIAL TRUJILLO

Dr. Luis Geldres Moreno

SOCIEDAD PERUANA DE MEDICINA INTERNA

Av. José Pardo 138 Of. 401, Miraflores.
Lima, Perú

Teléfonos (511) 445-5396/ 445-1954

Fax (511) 444-5158

www.medicinainterna.com.pe

REVISTA de la SOCIEDAD PERUANA de MEDICINA INTERNA

Rev Soc Peru Med Interna

ISSN versión electrónica: 1609-7173

ISSN versión impresa: 1681-9721

Publicación de la Sociedad Peruana de Medicina Interna, (fundada el 28 de noviembre de 1964, afiliada a la Sociedad Internacional de Medicina Interna (ISIM))

Esta es una publicación destinada a difundir la información científica médica relacionada con la Medicina Interna y sus subespecialidades. Para ello, recibe todos los aportes de los médicos generados dentro y fuera del país, los que serán publicados previa evaluación por pares.

Periodicidad: Trimestral

E-mail: spmi@terra.com.pe

DIRECTORIO

Editor

Dr. Oscar G. Pamo Reyna

Comité Editorial

Dra. Pilar Gamarra Samaniego

Dr. Alejandro Bussalleu Rivera

Dr. Rolando Vásquez Alva

Dr. Aland Bisso Andrade

Dr. Luis Varela Pinedo

Dr. Pedro Ortiz Saavedra

Comité Consultivo

Dr. Carlos Bernedo Gutiérrez

Dr. Juan Ceccarelli Flores

Dr. Ricardo Cheesman Jiménez

Dr. Gustavo Delgado Matallana

Dr. César Delgado Sayán

Dr. Agustín Iza Stoll

Dr. José Piscocoya Arbañil

Dr. Edgar Vera Béjar

Dr. Francisco Villanueva Sánchez

Comité de Árbitros

Dr. Alfredo Berrocal Kasay

Dr. Zuno Burstein Alva

Dr. Miguel Campos Castro

Dr. Ernesto Casalino Carpio

Dr. Jorge Casas Castañeda

Dr. Denisse Champín Michelena

Dra. Rosa Cotrina Pereyra

Dr. Luis Deza Bringas

Dr. Oscar Frisancho Velarde

Dr. Raúl Gamboa Aboado

Dr. Fausto Garmendia Lorena

Dr. Eduardo Gotuzzo Herencia

Dr. James Gutiérrez Tudela

Dr. Abdías Hurtado Aréstegui

Dr. Alex Jáymez Vásquez

Dr. Pedro Legua Leiva

Dr. Ricardo Losno García

Dr. Ciro Maguñía Vargas

Dr. Raúl Morales Soto

Dr. Antonio Ormea Villavicencio

Dr. Eduardo Penny Montenegro

Dr. Andrés Piñeiro García

Dr. Alberto Ramírez Ramos

Dr. Jorge Rey de Castro Mujica

Dr. Raúl Salazar Castro

Dr. Jaime Villena Chávez

Instrucciones para la presentación de artículos:

<http://www.medicinainterna.com.pe/instrucciones.pdf>



Revistas Especializadas Peruanas

REVISTA de la SOCIEDAD PERUANA de MEDICINA INTERNA es editada e impresa por Revistas Especializadas Peruanas SAC (REP SAC). Editores médicos. Miguel de Cervantes 485 of. 502, San Isidro. Lima 27, Perú
Teléfonos 421-5712 / 999-658531.

Editor médico: Dr. Jorge Candiotti Vera jcandiotti@revistasespecializadas.com

Contenido

EDITORIAL

- **Tabaquismo y factores de riesgo cardiovascular ¿Cómo hacer un buen tamizaje en pacientes asintomáticos? Comentarios del caso Cerati**
Smoking and cardiovascular risk factors. How to make a good screening in asymptomatic patients?
Comments from Cerati's clinical case
Germán Valenzuela-Rodríguez 43

ARTÍCULO ORIGINAL

- **Las enfermedades crónicas no transmisibles en el Perú y su relación con la altitud**
Non transmissible diseases in Peru and their relationship with altitude
Jaime Pajuelo-Ramírez, José Sánchez-Abanto y Hugo Arbañil-Huamán 45
- **Frecuencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con infección grave e hipoproteïnemia**
Frequency of adrenal insufficiency in patients with severe infection and hypoproteinemia
Rosario Ruiz-Domínguez, Max Gonzales-Gallegos, Ximena Bernal-Sandoval y Mauricio Rojas-Valencia 53

REVISIÓN DE TEMA

- **Avances recientes en la fisiopatología del edema en el síndrome nefrótico**
New insights into the pathophysiology of edema formation in nephrotic syndrome
Helbert Rondón-Berrios 57

REPORTE DE CASO

- **Miopatía inducida por estatina asociada a itraconazol**
Statin induced myopathy associated to itraconazole
Rolando Vásquez-Alva 64
- **Linfoma de células B gigantes de partes blandas de una extremidad**
Giant B-cell lymphoma of the limb's soft tissues
Marcela Juárez-García 69

CONTRIBUCIÓN ESPECIAL

- **Redescubriendo a Darwin y su relación con la medicina y la salud pública**
Rediscovering to Darwin and his relationship with medicine and public health
Arturo Yglesias-Bedoya 74

- INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES 79

Tabaquismo y factores de riesgo cardiovascular

¿Cómo hacer un buen tamizaje en pacientes asintomáticos? Comentarios del caso Cerati

Smoking and cardiovascular risk factors. How to make a good screening in asymptomatic patients? Comments from Cerati's clinical case

Germán Valenzuela-Rodríguez¹

Gustavo Adrián Cerati Clark había cumplido los 50 años de edad. Parecía que su capacidad creativa estaba en su máximo esplendor. 'Fuerza Natural', su último disco, nos mostraba a un artista experimentado que podía sumergirse en el mar de los estilos musicales, rescatando sonidos, instrumentos y secuencias; y que como desde sus épocas juveniles en Soda Stereo –grupo argentino ícono del rock en español de los 80– transgredía el orden de lo establecido y de lo perfectamente estético, convirtiendo letras y ritmos en himnos incomparables porque aún no habían sido descubiertos.

Gustavo se había presentado en Lima en el mes de abril y el 18 de mayo, después de dar un concierto multitudinario en Venezuela, tuvo un accidente cerebral isquémico extenso por una probable obstrucción carotídea, evento que, a la fecha de escribir el presente editorial, lo mantiene en coma y en ventilación mecánica permanente.

El paciente Cerati había tenido una trombosis venosa profunda de miembros inferiores en el año 2007 y mantenía el hábito de fumar entre 3 y 4 cajetillas de cigarrillos al día. Se encontraba en aparente buen estado de salud y sin medicación cardiovascular, dado que no presentaba ni signos ni síntomas de dichas afecciones.

Este penoso caso me permite hacer dos reflexiones:

1. El hábito de fumar es un factor de riesgo cardiovascular muy importante. Este nocivo hábito predispone al individuo a diferentes síndromes clínicos de aterosclerosis, que incluyen la angina estable, los síndromes coronarios agudos, la muerte súbita y los accidentes cerebrovasculares.

Los mecanismos de daño cardiovascular son múltiples; están implicados una disfunción vasomotora, un desbalance protrombótico y una activación leucocitaria y plaquetaria, con incremento de la peroxidación lipídica asociado a un aumento de las moléculas de adhesión y de la inflamación y a una mayor proliferación del músculo liso.

Este factor de riesgo no viene siendo tratado por los médicos a pesar de que en América del Sur las muertes cardiovasculares asociadas al hábito de fumar son el doble que las relacionadas con neoplasias también asociadas a este terrible hábito.

Por otro lado, los datos más recientes nos han indicado que sí existe una relación entre el grado de consumo de tabaco y el incremento de riesgo; el RR asociado con fumar un cigarro al día es de 1,39, el que se incrementa a 1,78 en los individuos que fuman 20 cigarros al día.

Desafortunadamente, solo el 7% de fumadores logra dejar de fumar y la mayoría de los médicos no ofrece consejería para hacerlo, y con menos del 12% de los médicos que prescriben medicamentos para dejar de fumar, a pesar de existir un grupo de terapias costo-efectivas.

2. La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en el mundo. Por ello, se debe evaluar exhaustivamente el riesgo cardiovascular de cada ser humano.

Algunas puntuaciones de riesgo incluyen variables como la edad, el sexo, los niveles de presión arterial, el hábito de fumar, la diabetes, los valores de lípidos y algunas variables nuevas como el empleo de antihipertensivos, la historia familiar de enfermedad

1. Especialista en Medicina Interna y Cardiología



cardiovascular prematura, los niveles de proteína C reactiva, la deprivación social y los niveles de hemoglobina glicosilada.

Las puntuaciones de riesgo empleadas en el cálculo del riesgo cardiovascular individual son la puntuación de Framingham (*Framingham Risk Score-FRS*), la puntuación ATP III, la puntuación del proyecto SCORE (*the SCORE Project*), la puntuación de Reynolds (*the Reynolds risk score*), la puntuación de riesgo ASSIGN (*the ASSIGN risk score*) y la puntuación de riesgo QRISK (*the QRISK risk score*).

Estas puntuaciones tienen pequeñas diferencias en el cálculo del riesgo individual, por lo que pueden ser usadas para la identificación de individuos en riesgo. Sin embargo, podrían tener diferencias, según el riesgo de la población evaluada, el cual adjudica un riesgo adicional al individuo.

Un aporte no menos importante para la ciencia médica es la posibilidad de usar, en los casos que lo ameriten, un grupo de pruebas no invasivas que incrementan la probabilidad de calcular con exactitud el riesgo de eventos clínicos. Dentro de ellas se encuentran pruebas sencillas como el índice tobillo-brazo, las pruebas de monitoreo electrocardiográfico con el ejercicio y un grupo de pruebas algo más complejas como el espesor carotídeo íntima-media y el cálculo del contenido de calcio a nivel coronario.

Con el advenimiento de nuevas técnicas de diagnóstico no-invasivas es probable que podamos conocer la “edad vascular” de los seres humanos, reconociendo a un mayor número de individuos en riesgo; pues, independientemente de nuestra edad cronológica y nuestra ausencia de signos y/o síntomas de enfermedad, y tomando como muy ciertos los conceptos vertidos por Ellie Metchnikoff un siglo atrás, “somos tan viejos como nuestras arterias”.

Las enfermedades crónicas no transmisibles en el Perú y su relación con la altitud

Non transmissible diseases in Peru and their relationship with altitude

Jaime Pajuelo-Ramírez^{1,2}, José Sánchez-Abanto³ y Hugo Arbañil-Huamán²

RESUMEN

OBJETIVO. Conocer la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles en relación con los diferentes niveles de altitud. **MATERIAL Y MÉTODOS.** El estudio se hizo en 4 192 personas mayores de 20 años, de ambos sexos. Se estratificó al país en tres niveles de altitud: nivel I, por debajo de 1 000 msnm ($n = 2\,425$); nivel II, de 1 000 a 2 999 msnm ($n = 808$) y nivel III, más de 3 000 msnm ($n = 959$). Las categorías nutricionales se definieron utilizando el índice de masa corporal (IMC) y el patrón de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con los siguientes criterios diagnósticos: de 20 a 24,9 kg/m²; de 25 a 29,9 kg/m² y de 30 kg/m² a más, para definir normalidad, sobrepeso y obesidad, respectivamente; y la de James W, Ferro-Luzzi y Waterloo de 18,4 a 19,9 y menos de 18,4 kg/m², para identificar bajo peso y deficiencia crónica energética, respectivamente. Los criterios para definir anomalía en los indicadores bioquímicos fueron: colesterol total ≥ 200 mg/dL; triglicéridos ≥ 150 mg/dL, colesterol-HDL (C-HDL) < 40 mg/dL para varones y < 50 mg/dL en mujeres y colesterol-LDL (C-LDL) ≥ 160 mg/dL y glicemia ≥ 126 mg/dL. Para definir hipertensión arterial sistólica (HAS) se consideró un valor de ≥ 140 mmHg y para la diastólica (HAD), un valor ≥ 90 mmHg. **RESULTADOS.** La prevalencia de sobrepeso fue de 36,3% (nivel I) a 25,3% (nivel III) y la obesidad de 17,5% a 8,5% para los mismos niveles. El porcentaje de personas de nivel I y de nivel III con hiperglicemias por encima de 100, 110 y 126 mg/dL, fueron de 6,9% a 3,6%; de 3,8% a 1,8% y 2,9% a 0,9%, respectivamente. Las alteraciones de los lípidos fueron: colesterol total de 18,9% a 14,6%; C-HDL varones de 17,9% a 17,2%; C-HDL mujeres de 45,7% a 40,3%; C-LDL de 4,4% a 2,1%; y, los triglicéridos de 35,1% a 26,1%. La HAS fue de 9,8% a 3,9% y la HAD de 8,3% a 8,6%, siempre comparando el nivel I con el III. La diferencia del valor promedio para cada una de las variables estudiadas fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$), a excepción de la HAD, para los mismos niveles mencionados. **CONCLUSIÓN.** Independientemente de las prevalencias encontradas, todas ellas tienden a disminuir conforme aumenta la altitud, a excepción de la hipertensión arterial diastólica, por lo que las personas que viven a grandes altitudes presentarían menor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles.

PALABRAS CLAVES. Enfermedad crónica, No transmisible, Diabetes mellitus, Dislipidemia, Obesidad, Hipertensión arterial, Prevalencia.

ABSTRACT

OBJECTIVE. To determine the prevalence of chronic non-communicable diseases in relation to different levels of altitude. **METHODOLOGY.** The study was done on 4 192 people over 20 years, both sexes. The country was stratified into three levels of altitude: the first level (I) below 1 000 m ($n = 2\,425$), a

second level (II) from 1 000 to 2 999 m ($n = 808$) and a third level (III) higher than 3 000 m ($n = 959$). The nutritional categories were defined using the body mass index (BMI) and the standard reference of the World Health Organization (WHO) with the following diagnostic criteria 20 to 24,9, 25 to 29,9 and more than 30 kg/m² to define normal, overweight and obesity, respectively; and of James W, Ferro-Luzzi and Waterloo index: 18,4 a 19,9 and less than 18,4 kg/m² to identify low birth weight and chronic energy deficiency, respectively. For the biochemical measures, the criteria for defining abnormality were: total cholesterol ≥ 200 mg/dL; triglycerides

1. Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina, UNMSM.
2. Servicio de Endocrinología. Hospital Nacional Dos de Mayo de Lima.
3. Director Ejecutivo de Vigilancia Alimentaria y Nutricional. Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (Cenan), Instituto Nacional de Salud.



≥ 150 mg/dL; HDL-C < 40 mg/dL for men and < 50 mg/dL for women; LDL-C ≥ 60 mg/dL, blood glucose value ≥ 126 mg/dl to define hyperglycemia; and, for systolic hypertension (SBP) values ≥ 140 mm Hg and diastolic (DBP) values ≥ 90 mm Hg. Results: The prevalence of overweight ranges from 36,3% (level I) to 25,3% (level III) and obesity from 17,5% to 8,5% for the same altitude. The percentage of people at Level I and Level III with blood glucose above 100, 110 and 126 mg/dl, range from 6,9% to 3,6%, from 3,8% to 1,8% and 2,9% to 0,9%, respectively. The abnormal lipids values were, total cholesterol of 18,9% to 14,6%; HDL-C in men, from 17,9% to 17,2%; HDL-C in women, from 45,7% to 40,3%; LDL-C from 4,4% to 2,1% and triglycerides from 35,1% to 26,1%. The SBP ranged from 9,8% to 3,9% and the DBP from 8,3% to 8,6%, always comparing level I with III. The difference in the average value for each of these variables was statistically significant ($p < 0,001$), except for DBP, for the same mentioned levels. Conclusion: Regardless of the found prevalences, all of them tended to decrease as the altitude increased, with the exception of DBP; therefore, people living at high altitudes would have a lower risk for developing non-communicable chronic diseases.

KEY WORDS: chronic diseases, non transmissible, diabetes mellitus, dislipidemia, obesity, arterial hypertension, prevalence.

INTRODUCCIÓN

El exceso del peso ha sido relacionado con un incremento de enfermedades, tales como la diabetes mellitus 2 (DM-2), las dislipidemias, la hipertensión arterial, los desórdenes musculoesqueléticos, cierto tipo de cánceres y otros problemas relacionados.⁽¹⁾ La morbilidad que se relaciona con la obesidad trae implicancias inherentes al costo que representa su tratamiento; por ejemplo, en Estados Unidos se ha estimado que este costo excede los 117 mil millones de dólares al año.⁽²⁾

En el Perú, se ha reportado un incremento del sobrepeso (24,9 a 32,6%) y de la obesidad (9 a 14,2%) en los últimos 30 años. Asimismo, se ha demostrado que las prevalencias de la hiperglicemia, las dislipidemias y la hipertensión arterial son mayores en los obesos que en las personas que tienen sobrepeso, lo que es determinado por una asociación lineal.⁽³⁾

Estudios epidemiológicos realizados en EE UU han observado que existe una clara asociación entre el incremento de peso de su población y la prevalencia de la DM-2. En ese sentido, el trabajo de Mokdad reportó un 20,9% de obesidad (IMC > 30 kg/m²), 7,9% de diabéticos, 25,7% de hipertensos y 31% de hipercolesterolémicos, lo que demostró, a su vez, que no solo existe una asociación con la DM sino también con la hipertensión y la hipercolesterolemia. Los *odds ratio* entre el sobrepeso y la obesidad con la DM-2 fueron de 1,59 y

3,44, con la hipertensión de 1,82 y 3,59 y con la hipercolesterolemia de 1,50 y 1,91, respectivamente, lo que demuestra muy claramente que el aumento del índice de masa corporal (IMC) representa un mayor riesgo de tener otras patologías.⁽⁴⁾

Todo este conjunto de enfermedades conocidas como enfermedades crónicas no transmisibles tiene como eje generador la obesidad, lo que ha sido considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁽⁵⁾ En ese sentido, las estrategias están orientadas a promover un buen estado nutricional en base a buenas prácticas alimentarias y una adecuada actividad física, lo que es el principal objetivo de la Estrategia Global y Plan de Acción de la OMS para la Prevención y Control de Enfermedades no Transmisibles.⁽⁶⁻⁸⁾

En un comunicado de prensa del 3 de octubre del 2005, referente al informe de la OMS, sobre la prevención de las enfermedades crónicas o inversión vital, se llamó la atención para que los países tomen medidas para detener la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles. Se mencionó que existen mil millones de personas en el mundo con sobrepeso y obesidad y se prevé que las cifras superarán los 1 500 millones para el año 2015 si no se tomen medidas inmediatas, entre las cuales se consideró la mejora de los estilos de vida con una alimentación saludable, una buena actividad física y un no rotundo al tabaquismo.⁽⁹⁾

El objetivo del presente estudio fue conocer la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles en relación a los diferentes niveles de altitud.

MATERIAL Y MÉTODOS

La data de esta información ha sido tomada de la Encuesta Nacional de Indicadores Nutricionales, Bioquímicos, Socioeconómicos y Culturales relacionados con las enfermedades crónicas degenerativas realizadas por el Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (Cenan) del Instituto Nacional de Salud.⁽¹⁰⁾

Se realizó un muestreo por conglomerado estratificado. Para el detalle del tipo de muestreo y todo lo concerniente a él, se les remite al trabajo original.⁽¹⁰⁾

El estudio se hizo en 4 192 personas mayores de 20 años, de ambos sexos. El 50,4% correspondió al género femenino y el 49,6%, al masculino. Para los fines del objetivo planteado para el estudio, se estratificó al país en tres niveles de altitud: el primer nivel (I), por debajo de 1 000 msnm (n: 2425); el segundo nivel (II), de 1 000 a 2 999 msnm (n: 808) y un tercer nivel (III), por encima de los 3 000 msnm (n: 959).

Los indicadores antropométricos empleados fueron peso, talla y el IMC (peso/talla²), expresado en kg/m². Todas las medidas fueron tomadas siguiendo las recomendaciones internacionales aceptadas.⁽¹¹⁾ Para definir las categorías nutricionales se utilizó el patrón de referencia de la OMS⁽¹²⁾ con los siguientes criterios diagnósticos 20 a 24,9, 25 a 29,9 y 30 kg/m² y más para definir normalidad, sobrepeso y obesidad, respectivamente; y la de James W, Ferro-Luzzi y Waterloo⁽¹³⁾ 18,4 a 19,9 y menos de 18,4 kg/m² para identificar el bajo peso y la deficiencia energética crónica (DEC), respectivamente.

Los indicadores bioquímicos dosados, mediante sangre extraída por venopuntura, fueron el colesterol total (CT), los triglicéridos (TG) y el colesterol-HDL (C-HDL), mediante el método enzimático de Trinder colorimétrico, el colesterol-LDL (C-LDL), con la fórmula de Friedewald, y la glucosa en ayunas, por el método enzimático de Trinder-GOD-PAD. El ayuno fue de 12 horas.

Los criterios para definir anomalía fueron: CT \geq 200 mg/dL, TG \geq 150 mg/dL, C-HDL $<$ 40 mg/dL para varones y $<$ 50 mg/dL en mujeres y C-LDL \geq 160 mg/dL⁽¹⁴⁾ y glucosa \geq 126 mg/dL para definir hiperglicemia.⁽¹⁵⁾

El indicador clínico presión arterial fue medido mediante el tensiómetro Mac-Check-501, y se consideró como niveles diagnósticos para definir la hipertensión arterial sistólica (HAS) el valor \geq 140 mm de Hg y para la hipertensión arterial diastólica (HAD) el valor \geq 90 mm Hg.⁽¹⁶⁾

Para el análisis estadístico, se utilizó el programa de *software* estadístico Epi Info. La información que se presenta se hace, primero, dando un panorama del estado nutricional de la población adulta del Perú, en el que

se destaca fundamentalmente lo que se refiere al sobrepeso y la obesidad. Posteriormente, se asocia cada una de las variables estudiadas con los diferentes niveles de altitud y se destaca las anomalías respectivas. Se presenta las prevalencias respectivas así como las medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (desviación estándar), se utilizó la prueba de t de Student y la de ji cuadrado, para la significación estadística.

RESULTADOS

La Figura 1 muestra la distribución del estado nutricional en función de los diferentes niveles de altitud. Se puede observar que el sobrepeso y la obesidad son más prevalentes que el bajo peso y la DEC. Por otro lado, es evidente que a mayor altitud, las prevalencias del sobrepeso y la obesidad van disminuyendo y lo contrario sucede para el bajo peso y la DEC. Las diferencias de las prevalencias por niveles de altitud son mucho más marcadas en el sobrepeso y la obesidad.

Con la finalidad de observar el comportamiento que tiene la glicemia en relación a la altitud, se vio por conveniente usar tres diferentes valores: $>$ 100 mg/dL, $>$ 110 mg/dL y $>$ 126 mg/dL. En función de estas cantidades se calculó la prevalencia de personas que están por encima de ellas de acuerdo a los niveles de altitud. En ese sentido, en la Figura 2 se muestra como las prevalencias disminuyen en forma inversamente proporcional. En el supuesto que se acepte una glicemia por encima de 126 mg/dL, y lo consideremos como de un diabético, esta patología no alcanzaría ni el 1% en el nivel de mayor altitud.

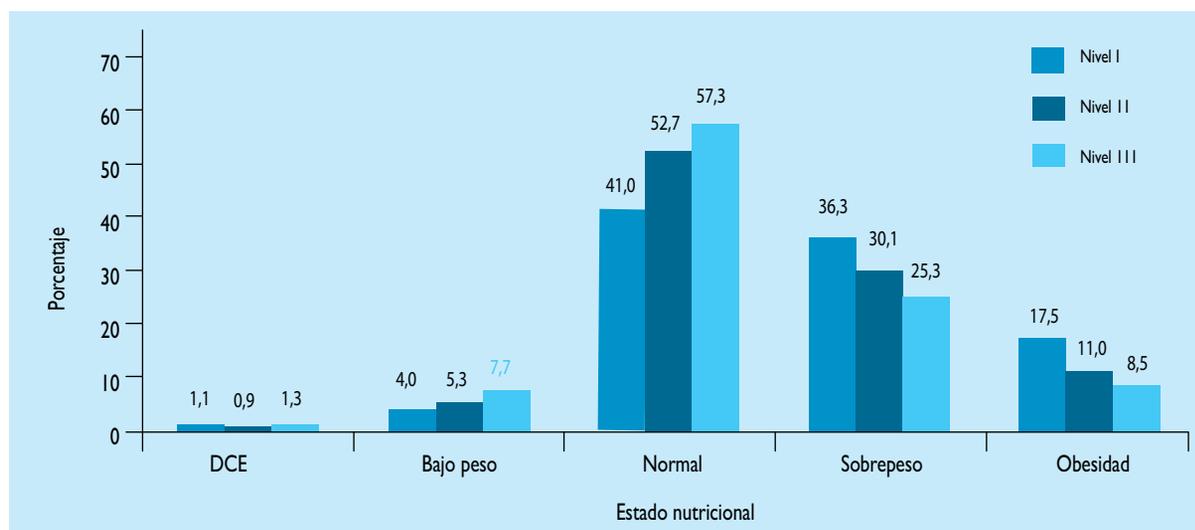


Figura 1. Situación del estado nutricional, según niveles de altitud.

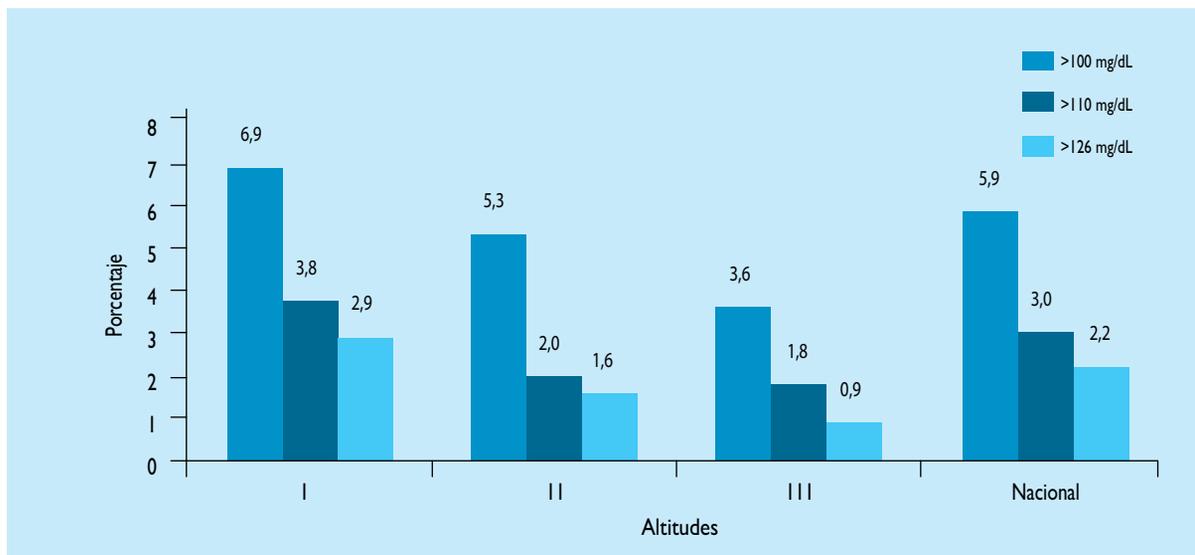


Figura 2. Valores de glicemia, según diferentes altitudes.

Las diferencias que existen entre las prevalencias encontradas entre los niveles I y el II y entre los niveles I y el III tienen significación estadística, $p < 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente. Para estos mismos niveles los OR son de 0,55 (IC 0,29-1,02) y de 0,31 (IC 0,15-0,65).

En lo que se refiere a los lípidos, todas las prevalencias mostraron una disminución conforme aumentó la alti-

tud, a excepción del C-HDL en varones. Otro dato que se observó, Figura 3, es que el problema más prevalente fue el C-HDL en mujeres seguido de los TG. Las diferencias de las prevalencias entre los niveles I y II no fueron significativas para ninguno de los lípidos; y, lo contrario sucedió entre los niveles I y III, para el CT, $p < 0,05$ (OR 0,74; IC 0,62-1,12); los TG, $p < 0,0001$ (OR

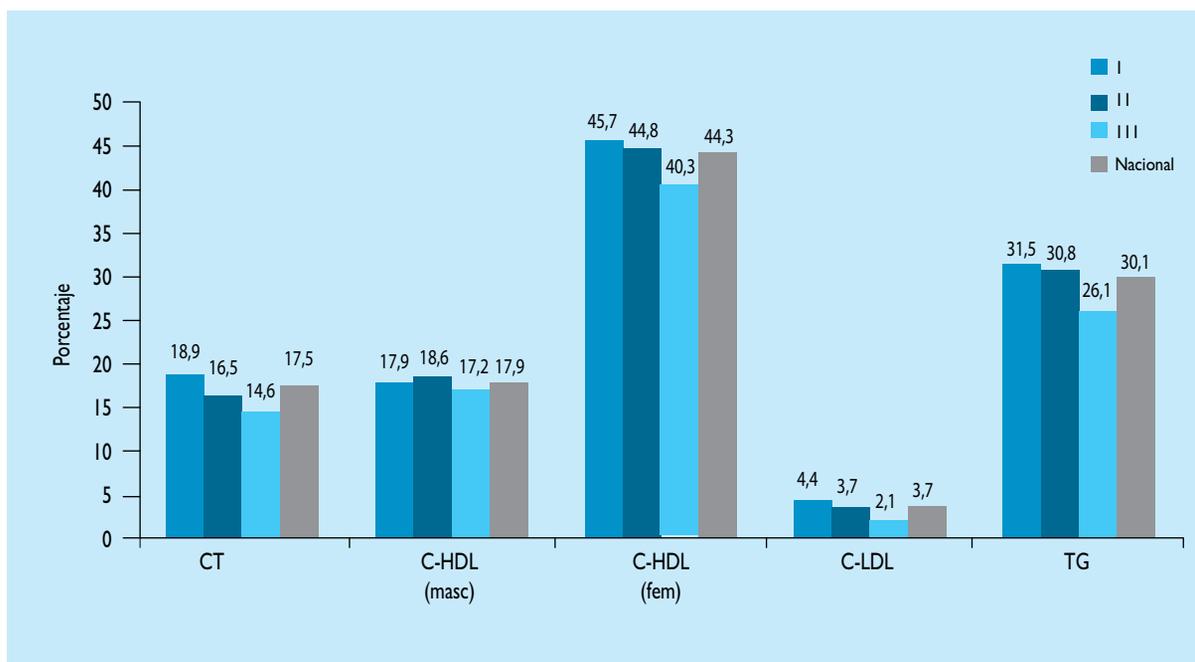


Figura 3. Prevalencia de dislipidemias a nivel nacional, según diferentes altitudes.

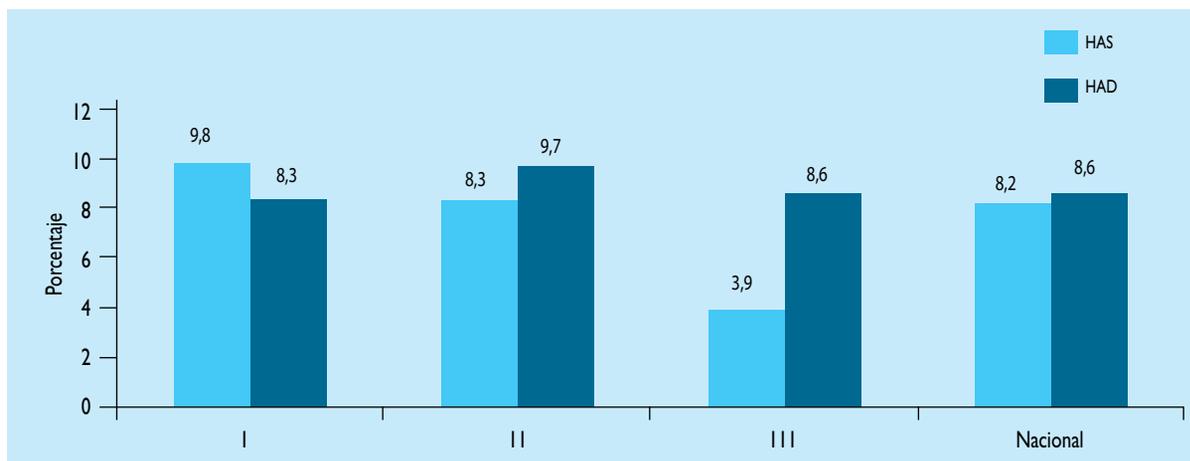


Figura 4. Prevalencia de hipertensión arterial a nivel nacional, según diferentes altitudes.

0,76; IC 0,64-0,90); el C-HDL, $p < 0,05$ (OR 0,82; IR 0,71-0,96), y para el C-LDL, $p < 0,001$ (OR 0,46; IC 0,28-0,77).

Las variaciones de las prevalencias de la HAS y la HAD en función de la altitud fueron diferentes. Mientras la HAS disminuyó a medida que se incrementó la altitud, la HAD se mantuvo más o menos con similares prevalencias (Figura 4). Para la HAS y HAD, las diferencias de sus prevalencias no mostraron significación estadística entre los niveles I y II, lo mismo sucedió para la HAD entre los niveles I y III. La única diferencia significativa fue la HAS para los niveles I y III, $p < 0,0001$ (OR 0,38; IC 0,26-0,55).

En la Tabla 1 son presentadas las medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (desviación estándar, DE) de las diferentes variables estudiadas, según los niveles de altitud, y los valores de significación estadística (SE) que comparan cada variable entre sí por nivel de altitud. En relación a los niveles extremos (I y III), todas las diferencias entre las variables tuvieron significación estadística ($p < 0,001$), a excepción de la edad y la PAD. En cuanto a los otros niveles, se destacó la significación estadística que se encontró en las variables bioquímicas entre los niveles II y III, a excepción de la glucosa. El IMC fue la única variable que presentó significación estadística ($p < 0,001$) en todos los niveles.

Tabla 1. Promedio y desvío estándar (DE) de las diferentes variables estudiadas de acuerdo a niveles de altitud.

	Niveles			Significación estadística		
	I	II	III	I-II	I-III	II-III
• Edad (años)	42,4 (15,1)	43,7 (16,5)	41,1 (14,7)	NSE	NSE	NSE
• Peso (kg)	65 (12,6)	61 (10,7)	59,5 (10,5)	0,001	0,001	0,05
• Talla (m)	1,57 (0,08)	1,56 (0,08)	1,56 (0,08)	0,001	0,001	NSE
• Índice de masa corporal (kg/m ²)	26,1 (4,5)	25 (4,1)	24,3 (3,7)	0,001	0,001	0,001
• Presión arterial sistólica (mm/Hg)	112,7 (18,2)	112,5 (17,0)	109,4 (15,5)	NSE	0,001	NSE
• Presión arterial diastólica (mm/Hg)	69,3 (11,7)	70,6 (11,2)	69,7 (11,3)	0,05	NSE	NSE
• Glucosa (mg/dL)	85 (26,6)	83 (14,4)	78,8 (17,9)	NSE	0,001	NSE
• Colesterol total (mg/dL)	168 (37,8)	166 (35,1)	161 (34,5)	NSE	0,001	0,05
• Colesterol HDL (mg/dL)	43 (5,0)	43,2 (5,3)	44,6 (6,5)	NSE	0,001	0,001
• Colesterol LDL (mg/dL)	98,4 (32,6)	95,9 (30,4)	91 (28,6)	NSE	0,001	0,05
• Triglicéridos (mg/dL)	134,5 (69,5)	135 (68,0)	127 (63,4)	NSE	0,001	0,001



DISCUSIÓN

En realidad, este es el primer estudio a nivel nacional que muestra el comportamiento de las enfermedades crónicas no transmisibles en diferentes niveles de altitud. Ya anteriormente y en base a estudios locales, se llegó a la conclusión que la población de altura presentaba un perfil lipídico menos iatrogénico y que las prevalencias de dislipidemia, obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial eran menores.⁽¹⁷⁾

En lo que se refiere a la prevalencia de sobrepeso y obesidad la tendencia muestra que conforme se incrementa el nivel de altitud, esta prevalencia disminuye, así se tiene que la obesidad en el III nivel (8,5%) es la mitad que en el I nivel (17,5%). Los estudios que se han realizado en el Perú han estado dirigidos a ciudades ubicadas en las tres regiones naturales (costa, sierra y selva). A partir de 1983, estudios llevados a cabo en el Instituto Peruano de Seguridad Social, reportados por Zubiarte⁽¹⁸⁾ mostraron una menor prevalencia de obesidad (IMC > 27 kg/m²) en el Cusco (3 400 msnm) en relación a las encontradas en Pucallpa (selva) y Piura (costa). Un hecho similar se observó en el estudio de Seclén⁽¹⁹⁾, que, usando el mismo nivel diagnóstico, reportó una menor prevalencia en Huaraz (3 052 msnm) en relación con Piura (120 msnm) y Lima (50 msnm). Esta tendencia se da en las grandes ciudades, ya que en este mismo estudio, la prevalencia reportada en comunidades rurales localizadas por debajo de los 1 000 msnm fue menor que la de Huaraz.

La primera investigación que se hizo a nivel nacional sobre el estado nutricional de la población reportó que los ámbitos del estudio mostraban prevalencias de obesidad (IMC > 30 kg/m²) diferentes. Por ejemplo, en la costa, la obesidad iba desde un 14,5% (costa sur) hasta un 20,6% (costa centro), mientras que en la sierra la prevalencia era menor, con un rango de 5,2% (sierra norte) a 3,1% (sierra sur). La primera impresión que dieron estos resultados fue que existiría una asociación entre la altitud y la obesidad. Esto no sería así por cuanto las prevalencias de la selva alta (3,8%) y de la selva baja (1,9%) descartan esta posibilidad dado que las ciudades de la selva se encuentran por debajo de los 1 000 msnm⁽²⁰⁾. Estos hallazgos refuerzan la idea que estas patologías se encontrarían más asociadas a factores de calidad de vida que a la altitud propiamente dicha. Sin embargo, es menester reconocer que en el nivel I se encuentra población que vive en la costa y en la selva, donde las condiciones de vida son diferentes pero aún así mejores que las que se presenta en la sierra en los habitantes que viven por encima de los 3 000 msnm.

En lo que respecta a la DM-2, los primeros que reportaron una relación inversa entre la prevalencia de DM-2 y la altura fueron Rutte y Solís, aunque ambos investigadores trabajaron con pacientes hospitalizados.^(21,22)

Forbes, en 1936, describió que la exposición a la altura indujo un descenso de la glicemia mejorando la respuesta a la prueba de la tolerancia oral a la glucosa⁽²³⁾ lo mismo que fue descrito por San Martín.⁽²⁴⁾ Asimismo, Castillo encontró una menor glicemia en habitantes de la altura en relación a los de nivel del mar, que asume que se debe, en parte, a una mayor sensibilidad a la insulina que podría ser atribuida a mecanismos a nivel del receptor e incluso del posreceptor.⁽²⁵⁾

El promedio de glicemia encontrado en este estudio, en los diferentes niveles, va disminuyendo conforme aumenta la altitud; sin embargo, estas diferencias son significativas ($p < 0,001$) solo entre los niveles I y III. Por otro lado, al mostrar las prevalencias de acuerdo a los diferentes valores de glicemia, se observó que la tendencia fue la misma que lo mencionado anteriormente, independientemente si el nivel diagnóstico fuera mayor de 100, mayor de 110 o mayor de 126 mg/dL. Es conocido que para el diagnóstico de DM es necesario una confirmación, mediante una prueba de tolerancia a la glucosa; pero, en el hipotético caso que a todas las personas que se encuentran por encima de estos niveles se les hiciera la prueba y diera positiva, la prevalencia de DM en el Perú sería de 5,9%, 3,0% y 2,2%, respectivamente, y que esta prevalencia sería menor a mayor altitud.

El comportamiento de las prevalencias de la HAS y la HAD en relación con la altitud no guarda una similitud. Mientras la prevalencia de la HAS disminuye conforme se aumenta la altitud, la HAD no varía en función de esa variable. Incluso, la diferencia del promedio de la HAS entre los niveles I y III es significativa ($p < 0,001$) mientras que esta diferencia para el promedio de la HAD no lo es. A igual conclusión llego Morales Stiglich.⁽²⁶⁾ Asimismo, existe mayor prevalencia de la HAD en relación con la HAS, tanto en el nivel II como en el nivel III, hecho reportado también en el estudio TORNASOL para las tres regiones naturales.⁽²⁷⁾ En estudios cuyo objetivo fue observar los cambios que se daban de vivir a nivel del mar a pasar a vivir a los 3 500 m, se determinó que la prevalencia de HAS disminuía mientras que la HAD aumentaba, dando la impresión que este es el componente más importante de la hipertensión⁽²⁸⁾. Otra explicación para este hallazgo es el relacionado con la fisiopatología de las presiones; en el caso de la sistólica está relacionado con la rigidez del vaso y la frecuencia cardíaca, lo

cual implicaría que la rigidez es mayor en las regiones de menor altitud, es decir la aterosclerosis se da en mayor magnitud en estas ciudades.

Se menciona que la hipoxia crónica es la causante de la vasodilatación y la hipervascularización, las que disminuyen la resistencia periférica y ocasionan una menor presión arterial sistólica en el residente de la sierra que en el de la costa, y que la prevalencia de la hipertensión sea menor en la altura que a nivel del mar. La presión diastólica no encuentra diferencia significativa, lo que podría deberse al efecto de la policitemia.⁽²⁹⁾ Díaz⁽³⁰⁾ reporta una prevalencia de hipertensión arterial del 16,6% en la costa y de 5% en la sierra. Esta misma tendencia encuentra Aste-Salazar.⁽³¹⁾ En el reciente estudio de TORNASOL, se muestra que en la costa la prevalencia de hipertensión llega al 27,3% mientras que en la sierra es del 20,4%, esto guardaría correspondencia con lo mencionado pero si vemos la prevalencia en la selva es de 22,7%, mayor que en la sierra y de una altitud como los de la costa.⁽³²⁾

En relación a los lípidos existen algunos estudios que mencionan valores más bajos de colesterol total, C-LDL y triglicéridos en la altura.⁽³³⁾ En el presente estudio se observa lo mismo que Bellido⁽³²⁾ con la diferencia que C-HDL tiene un comportamiento diferente. En cuanto al C-HDL, los resultados son diferentes; en un estudio realizado en las Islas Canarias, España, encontraron una relación lineal entre los valores de C-HDL y la altitud (la mayor altitud fue de 1 300 msnm), y asumieron que una hipoxia sostenida puede ser la responsable de esta relación.⁽³⁴⁾ En niveles de altitud más altos, se ha encontrado una relación similar, lo que aduce que esto puede ser originado por cambios producidos en el tejido hepático, lo que da la impresión que hay una readaptación del cuerpo a condiciones de hipoxia que podrían alterar los de oxidación lipídica a nivel del hígado.⁽³⁵⁾ Esto último podría explicar los hallazgos de nuestro estudio. En el presente estudio, no se da lo reportado en las Islas Canarias, por cuanto la diferencia del C-HDL entre el I y II nivel de altitud no es significativa, pero sí cuando la altura que se compara es mayor, como se aprecia en la diferencia entre los niveles II y III y, más aun, los niveles I y III ($p < 0,001$).

La altitud es una variable que por sí sola no es la responsable de los cambios en las prevalencias de las enfermedades crónicas no transmisibles. Independientemente del nivel de altitud, lo más importante son las condiciones socioambientales que los rodean o, mejor dicho, la calidad de vida que tienen estas poblaciones. Es ampliamente conocido que la mayoría de los grandes conglomerados, donde existen mejores niveles de urbanización,

mejores ingresos económicos, mayor acceso a la educación y salud, mejor saneamiento básico, entre otros, se encuentran ubicados por debajo de los 1 000 msnm, todo lo contrario sucede en aquellas ciudades que se encuentran ubicadas por encima de los 3 000 msnm. Estas características de calidad de vida son un reflejo de la transición epidemiológica generada por los cambios demográficos y socioeconómicos que viven y que muy bien los explica Huynen.⁽³⁶⁾

En conclusión, se puede afirmar que existen menores prevalencias de sobrepeso, obesidad, hiperglicemia, dislipidemias (a excepción del C-HDL en el género masculino) e hipertensión arterial sistólica, conforme aumenta el nivel de altitud donde viven las personas y que representa, de alguna manera, un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institutes of Health National Heart Lung and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The evidence report. *Obes Res* 1998;6(Suppl 2):51S-209S.
2. Stein C, Colditz G. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2522-2525.
3. Pajuelo J, Sánchez Abanto J. Estado nutricional del adulto en el Perú y su relación con las enfermedades crónicas no transmisibles. En prensa.
4. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-79.
5. WHO. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894), WHO Geneva, 2000 b.
6. WHO. Global Strategy on Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Resolution of the Fifty-third World Health Assembly. WHO Geneva. 2000 a.
7. WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Resolution of the Fifty-Seventh World Health Assembly. WHO Geneva, 2004.
8. WHO. Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Resolution of the Sixty-First World Health Assembly. WHO, Geneva, 2008.
9. Organización Mundial de la Salud (OMS). Hay que detener la epidemia de enfermedades crónicas. Comunicado de Prensa OMS/47. Oct 2005.
10. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud (INS). Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (Cenan). Encuesta Nacional de Indicadores Nutricionales, Bioquímicos, Socioeconómicos y Culturales relacionados con las enfermedades crónicas degenerativas. Lima, 2006.
11. Lohman T, Roche A. Anthropometric Standardization Reference Manual Illinois, Champaign: Human Kinetics Books, 1990.
12. World Health Organization. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 1997.
13. James W, Ferr-Luzzi A, Waterloo JC. Definition of chronic energy deficiency in adults. Report of a Working Party of the International Dietary Energy Consultative Group. *Europ J Clin Nutr* 1988;42:969-972.
14. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285 (19):2486-97.
15. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20: 1183-1197.
16. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure. The VI report of the Joint National Committee. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2446.
17. Villena J. Cambios metabólicos en la hipoxia crónica. *Acta Andina* 1998;7 (2):95-103.



18. Zubiarte M. Epidemiología de la diabetes mellitus en el Perú. En: Calderón R y Peñaloza Jarrín J. Diabetes mellitus en el Perú. Lima 1996.
19. Seclén S, Leey J, Villena A, Herrera B, Menacho J, Carrasco A, Vargas R. Prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y obesidad como factores de riesgo coronario y cerebrovascular en población adulta de la costa, sierra y selva. *Acta Med Per* 1999;17(1): 8-12.
20. Pajuelo J. Estado nutricional del poblador peruano. *Acta Med Per* 1992;16(1):22-32.
21. Rutte C. Contribución al estudio clínico y epidemiológico de la Diabetes mellitus. Tesis de Bachiller. Facultad de Medicina UNMSM. Lima 1966.
22. Solís J, Guerra-García R. Prevalencia de diabetes mellitus en hospitalizados de las grandes alturas. *Arch Inst Biol Andina* 1979;9-12.
23. Forbes W. Blood sugar and glucosa tolerance at high altitude. *Am J Physiol* 1936;116:309.
24. San Martín M. Distribución de la glucosa sanguínea y su variación con el cambio de altura. *An Fac Cienc Med* 1940;23: 312.
25. Castillo O, Woolcott O, Gonzalez E, Tello V, y col. Residents at high altitude show a lower glucosa profile than sea level residents throughout 12 hour blood continous monitoring. *High Altitude Medicina & Biology* 2007;8(4):307-311.
26. Morales Stiglich G. Presion arterial sistémica normal y anormal a nivel del mar y en la altura. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. 1971.
27. Segura L, Agusti R, Parodi J, e investigadores del estudio TORNASOL. Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en el Perú. Estudio TORNASOL. *Rev Per Cardiol* 2006;32(2):82-128.
28. Siques P, Brito J, Banegas J, Leon-Velarde F, de la Cruz J, Lopez V, Naveas N, Herruzo R. Blood pressure response in Young adults first exposed to high altitude for 12 month at 3500 m. *High Altitude Medicina & Biology* 2009;10(4):35-39.
29. Reyes K, de los Ríos J. Prevalencia de hipertensión arterial en Caramipoma. Huarochirí. Lima. *Acta Andina* 1998;7(2):147-153.
30. Diaz A. Emergencias hipertensivas en la altura. *Hipertensión* 1996;2:129-130.
31. Aste Salazar H, Ruiz L, Peñaloza D. Lípidos séricos y estado de salud cardiovascular en nativos de las grandes alturas. VIII Congreso Interamericano de Cardiología. Lima 1968.
32. Agustí C, Régulo. Epidemiología de la hipertensión arterial en el Perú. *Acta Medica Peruana* 2006; 23 (2):69-75.
33. Bellido D, Barragan M, Aguilar M, y col. Perfil lipídico de la población de Viacha. *Acta Andina* 1993;2:28-29.
34. Domingues Coello S, Cabrera de León A, Ojeda F, Pérez Méndez L, Díaz Gonzales L, Aguirre Jaime A. High density lipoprotein colesterol increases with living altitude. *Int J Epidem* 2000;29:65-70.
35. Meerson F, Tuerdekhlib V, Nicanorou A, Filipovv B, Frolov B. The role of suppression of 7-hydroxilasa activity of the liver in the development of atherogenic stress-induced dyslipoproteinem. *Cardiology* 1988;29 (9):85-87.
36. Huynen M, Vallebregr L, Martens P, Benavides B. The Epidemiologic Transition in Peru. *Pan Am J Public Health* 2005;17(1):53-59.

Correspondencia a: Dr. Jaime Pajuelo Ramírez
japara18@yahoo.com

Fecha de recepción: 02-06-10.
Fecha de aceptación: 14-06-10.

Frecuencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con infección grave e hipoproteïnemia

Frequency of adrenal insufficiency in patients with severe infection and hypoproteinemia

Rosario Ruiz-Domínguez¹, Max Gonzales-Gallegos², Ximena Bernal-Sandoval³ y Mauricio Rojas-Valencia³

RESUMEN

OBJETIVO. Determinar la frecuencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con sepsis, choque séptico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), y su asociación con hipoproteïnemia. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se hizo un estudio transversal y descriptivo en 71 pacientes divididos en tres grupos: sin insuficiencia suprarrenal, con insuficiencia suprarrenal relativa y con insuficiencia suprarrenal absoluta. Todos fueron evaluados con el puntaje APACHE II y con el dosaje de proteínas séricas, albúmina sérica y cortisol sérico total. **RESULTADOS.** Se encontró una asociación significativa entre la insuficiencia suprarrenal relativa y la hipoproteïnemia en el grupo de pacientes con sepsis ($p < 0,01$) y entre la insuficiencia suprarrenal absoluta y la hipoproteïnemia en el grupo de pacientes con choque séptico ($p < 0,01$). **CONCLUSIÓN.** La hipoproteïnemia fue el factor más asociado con la insuficiencia suprarrenal y los pacientes sépticos con insuficiencia suprarrenal relativa podrían estar incorrectamente definidos como insuficientes suprarrenales y no requerirían tratamiento corticoide, mientras que los pacientes con insuficiencia adrenal absoluta deberían ser sometidos a más pruebas diagnósticas e, incluso, tratados con corticoides.

PALABRAS CLAVES: Insuficiencia suprarrenal, Sepsis, Choque séptico, Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, Cortisol sérico, Proteínas séricas, Albúmina sérica, APACHE II.

ABSTRACT

OBJECTIVE. To determine the frequency of adrenal insufficiency in patients with sepsis, septic shock and systemic inflammatory response syndrome (SIRS), and its association with hypoproteinemia. **MATERIAL AND METHODS.** It was done a transversal and descriptive study in 71 patients divided into three groups: without suprarenal insufficiency; with relative suprarenal insufficiency; and, with absolute suprarenal insufficiency. All were evaluated with de APACHE II score and the serum concentrations of proteins, albumin and baseline cortisol were measured. **RESULTS.** It was found a statistically significant association between relative suprarenal insufficiency and hypoproteinemia ($p < 0,01$) in patients with sepsis, and between relative suprarenal insufficiency and hypoproteinemia ($p < 0,01$) in patients

with septic shock. **CONCLUSION.** Hypoproteinemia was a factor more associated with suprarenal insufficiency and the relative suprarenal insufficiency might be incorrectly diagnosed as an absolute suprarenal insufficient in septic patients and, then, they would not require corticosteroids; and, patients with absolute suprarenal insufficiency should be submitted to more diagnostic tests and must be treated with corticosteroids.

KEY WORDS: Adrenal insufficiency, Sepsis, Septic shock, Systemic inflammatory response syndrome, Serum cortisol, Serum proteins, Serum albumin, APACHE II score.

INTRODUCCIÓN

El cortisol es el principal glucocorticoide secretado por la corteza suprarrenal humana y el esteroide más abundante en la sangre periférica; su secreción está determinada por el índice de secreción de la hormona adreno-corticotrópica (ACTH), por parte de la adenohipófisis, bajo la estimulación del factor liberador de corticotro-

Caja Nacional de Salud. La Paz, Bolivia.

1. Médico Internista del Hospital Obrero N° 1.

2. Médico Familiar.

3. Médico Residente de Medicina Interna, Hospital Obrero N° 1



pina (CRF) procedente del hipotálamo. En condiciones normales, las secreciones de ACTH y de cortisol se encuentran sincronizadas con el ritmo sueño-vigilia; los niveles más elevados están entre las 6 y las 9 de la mañana, para descender lentamente hasta alcanzar valores próximos a cero cerca de la medianoche.^(1,2)

En un sujeto normal, entre las 6 y 9 de la mañana, cerca del 90% del cortisol está ligado a proteínas (70% ligado a globulina y 20% a albúmina) y alrededor del 8 a 10% se encuentra libre (biológicamente activo). El cortisol se encarga de regular el metabolismo de la glucosa y la respuesta del cuerpo a la tensión.⁽³⁾

Estudios recientes han demostrado que en muchos pacientes sépticos se produce una insuficiencia suprarrenal relativa (oculta), muchas veces asociada a hipoalbuminemia secundaria; pues, la concentración de cortisol sérico total en personas con hipoproteinemia es subnormal y su concentración tras la estimulación con cosintropina es menor a 9 mg/dL.⁽⁴⁾

Este estudio se realizó con el fin de correlacionar la concentración de cortisol sérico total con las concentraciones de proteínas séricas en los pacientes con sepsis, choque séptico y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se reclutó a los pacientes con SIRS, sepsis, choque séptico internados en los departamentos de Urgencias, Unidad de Cuidados Intermedios de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Obrero N° 1 de la Caja Nacional de Salud, La Paz, Bolivia.

Los pacientes fueron divididos en tres grupos: el primero conformado por pacientes con concentraciones normales de cortisol sérico total; el segundo, por pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa; y, el tercero, por pacientes con insuficiencia suprarrenal absoluta. Se incluyó a los pacientes con los diagnósticos de sepsis, choque séptico y SIRS.

Se excluyeron a los pacientes con antecedente de medicación con glucocorticoides, estrógenos u otra medicación (ketoconazol) que pudiera interferir en la secreción de glucocorticoides, con historia de enfermedad hipotálamo-hipofisiaria o adrenal, y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Se realizó el test de *Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II.

Se tomó muestras sanguíneas en todos los pacientes una vez ingresados a sus correspondientes departamentos, antes de recibir cualquier tipo de medicación.

Se cuantificó en cada paciente el cortisol sérico total en suero humano por medio de técnicas de inmunofluorescencia (the DELFIA Cortisol Assay); el rango de referencia en la mañana (7-9 a.m.) fue de 201 a 681 nmol/L (7,29 a 24,7 µg/dL), con un intervalo de confianza del 90%. Se cuantificó la concentración de proteínas totales, globulina y albúmina mediante espectrofotometría; el rango de referencia para las proteínas totales fue de 6,0 a 8,0 g/dL y para la albúmina, de 3,0 a 5,0 g/dL.

Los electrolitos séricos fueron cuantificados mediante el método del ión selectivo. El rango de referencia para el sodio sérico fue de 135,0 a 153,0 nmol/L y para el potasio sérico, de 3,5 a 5,3 nmol/L. Tabla 1.

Todos los datos obtenidos fueron analizados con paquetes estadísticos SPSS 15.1 y EpiInfo 3.5; las frecuencias de asociación fueron analizadas en tablas de contingencia 2 x 2.

RESULTADOS

Siete pacientes fueron excluidos y se incluyeron en el estudio a 71 pacientes: 25 con sepsis, 10 con choque séptico y 36 con SIRS; 37 pacientes (52,1%) del sexo femenino y 34 (47,9%) del sexo masculino, con edades entre los 38 y 86 años de edad, con una media de 56,91 años.

La frecuencia de presentación de insuficiencia suprarrenal relativa fue del 39,43% (28 pacientes) y de insuficiencia suprarrenal absoluta fue del 30,98% (22 pacientes). Figura 1.

En el grupo de pacientes con sepsis se encontró asociación significativa entre la insuficiencia suprarrenal relativa y la hipoproteinemia ($p < 0,01$) y entre la insuficiencia suprarrenal relativa y la hipoalbuminemia ($p < 0,01$).

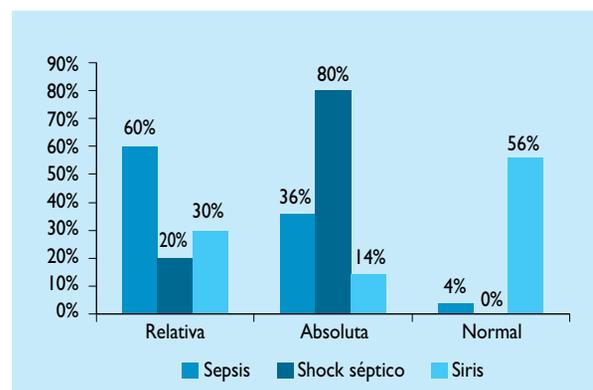


Figura 1. Frecuencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con SIRS, sepsis y choque séptico.

Tabla 1. Características de los pacientes

Características	Sepsis (N = 25)	Choque séptico (N = 10)	SIRS (N = 36)
• Edad media (años)	68,44	59,90	48,36
• APACHE primer nivel*	0	0	0
• APACHE segundo nivel*	2	1	0
• APACHE tercer nivel*	23	9	6
• Cortisol (nmol/L) x ± DE	413,08 ± 169,5	293,7 ± 109,69	408,44 ± 141,11
• Proteínas totales (g/dL) x ± DE	5,92 ± 1,01	6,28 ± 0,67	6,04 ± 0,73
• Albúmina (g/dL) x ± DE	3,15 ± 0,94	3,27 ± 0,62	4,58 ± 0,92
• Sodio (nmol/L) x ± DE	127,44 ± 7,39	134,4 ± 11,60	136,4 ± 7,93
• Potasio (nmol/L) x ± DE	4,9 ± 1,12	5,1 ± 1,1	4,64 ± 0,69
• ISR relativa	15 (60%)	2 (20%)	11 (30,6%)
• ISR absoluta	9 (36%)	8 (80%)	5 (13,9%)
• Cortisol normal	1 (4%)	0 (0%)	20 (55,5%)

DE = desviación estándar. *APACHE primer nivel (mortalidad < 50%), segundo nivel (mortalidad 25 a 50%), tercer nivel (mortalidad > 50%)

También hubo asociación significativa en el grupo de pacientes con choque séptico entre la insuficiencia suprarrenal absoluta y la hipoproteinemia ($p < 0,01$) y entre la insuficiencia suprarrenal absoluta y la hipoalbuminemia ($p < 0,01$). Tabla 2.

DISCUSIÓN

En la sepsis, el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal se encuentra activado a través de mecanismos neurales y sistémicos. La liberación masiva de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral, la interleucina-1 y la interleucina 6 pueden interferir directamente con la síntesis de cortisol e inducir resistencia periférica, lo que puede llevar a que la respuesta normal sea insuficiente.⁽⁵⁻⁸⁾ Muchos estudios han demostrado valores de cortisol basal subnormales (insuficiencia suprarrenal relativa u oculta), pero no existe consenso acerca de cómo

diagnosticar esta entidad en los pacientes críticamente enfermos. Se tiene claro que los niveles de cortisol para responder adecuadamente a situaciones de estrés deben ser más altos que los basales; incluso se dice que deben ser de 30 $\mu\text{g/dL}$ o más, y que, en caso de encontrar una cifra menor, se debe sospechar una insuficiencia suprarrenal.^(3,9-11) La prevalencia de la llamada insuficiencia suprarrenal relativa en la sepsis grave está estimada en un 50%, y esta disfunción adrenocortical contribuye a la disminución en la respuesta cardiovascular en los pacientes con choque séptico.^(11,12) Por otro lado, otros estudios han demostrado que las concentraciones bajas de cortisol sérico son secundarias a hipoproteinemia (entidad frecuente en pacientes críticos y crónicamente enfermos) o a factores que interfieren en la unión del cortisol a sus proteínas transportadoras, como una baja capacidad y alta afinidad de unión de la globulina por el cortisol. Por el contrario, una alta capacidad y baja afinidad de unión de la albúmina por el cortisol y ciertos tipos de estrés (infecciones bacterianas o fúngicas severas, quemaduras mayores, cirugías abdominales y torácicas recientes) podrían resultar en la incorrecta definición de disfunción suprarrenal y, peor aún, en la innecesaria terapia corticoidea.⁽¹³⁻¹⁸⁾

Hasta el momento, a pesar de los resultados de más de 40 estudios sobre moduladores de la respuesta inflamatoria en la sepsis, la terapéutica con esteroides sigue siendo controversial. En este ámbito se llevó a cabo el estudio europeo CORTICUS para el tratamiento del

Tabla 2. Concentración de proteínas en pacientes con insuficiencia suprarrenal

	Proteínas totales (g/dL) x ± DE	Albúmina (g/dL) x ± DE
• Relativa	6,08 ± 1,10	3,01 ± 0,64
• Absoluta	5,88 ± 0,71	3,18 ± 0,82

DE = desviación estándar



choque séptico con hidrocortisona, iniciado en 2002 y publicado en enero de 2008, cuyos resultados no apoyaron esta medida y demostraron la inutilidad de la prueba de ACTH para seleccionar los pacientes que se puedan beneficiar con esta terapia; sin embargo, el estudio sugirió que el tratamiento puede ser beneficioso en los pacientes con mayor riesgo de muerte, tales como los que permanecen hipotensos a pesar del tratamiento con fármacos vasoactivos o los que precisan dosis progresivamente mayores de estos.⁽¹⁹⁻²¹⁾

En el presente estudio se identificó una frecuencia de insuficiencia suprarrenal relativa (concentración de cortisol menor a 25 µg/dL o 681 nmol/L) del 39,4% y de insuficiencia suprarrenal absoluta (concentración de cortisol menor de 15 µg/dL o 500 nmol/L) del 30,9%, además de una asociación significativa entre ambas entidades y la hipoproteinemia, lo que sugiere que la hipoproteinemia es un factor más asociado a la insuficiencia suprarrenal y que los pacientes sépticos con insuficiencia suprarrenal relativa podrían estar incorrectamente definidos como insuficientes suprarrenales y no requerirían tratamiento corticoide, mientras que los pacientes con insuficiencia suprarrenal absoluta deberían ser sometidos a más pruebas diagnósticas e, incluso, ser tratados con corticoides; sin embargo, la decisión de utilizar glucocorticoides en los pacientes críticamente enfermos estará siempre definida por el médico tratante, ya que existen autores que incluso recomiendan iniciar la terapia independientemente de las cifras de cortisol sérico.⁽²¹⁾

El sesgo en nuestro estudio fue el no haber cuantificado las concentraciones de cortisol libre, técnica con la que lamentablemente no contamos en el medio.

Para concluir, nuestro estudio halló un porcentaje importante de casos de insuficiencia suprarrenal relativa y absoluta en los pacientes infectados y críticamente enfermos. Los primeros no requerirían corticoides mientras que los segundos deberían ser estudiados y recibir corticoides.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodwell WV, Mayes PA.-Bioquímica de Harper. 10ª. Ed., Editorial El Manual Moderno S.A. p. 563-574.
2. Van Holde M. Bioquímica. 2ª. Ed., Mac Graw Hill. p. 756-759.
3. Loriaux L. Glucocorticoid therapy in the intensive care unit. *NEJM* 2004; 350(16):1601-1603.
4. Barrero González L, Sánchez Miranda JM, Cruz Padrino JC. Uso de esteroides en el paciente crítico. *Rev Cub Méd Int Emerg* 2003;3(1):69-82.
5. Angus DC, Wax RX. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001;29(suppl):S109-S116.
6. Balk R. Sepsis and septic choque. *Crit Care Clinic* 2000;16(2).
7. Hotchkiss RS and Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *NEJM* 2003;348(2):138-149.
8. Ronco C, Agarwal PK, Netea MG, Hotchkiss RS et al. Sepsis-Theory and therapies. *NEJM* 2003;348(16):1600-1603.
9. Frutos VF. Corticoides en el shock séptico. *Medicina Intensiva* 2003;27(9):629-629.
10. Chamorro JC, Borrallo PJ, Pardo RC, Palencia HE. Insuficiencia suprarrenal relativa en los pacientes con choque séptico. *Med Int* 2004;28(9):480-481.
11. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *NEJM* 2003;348(8):727-735.
12. Russell JA. Management of sepsis. *NEJM* 2006;355(16):1699-1713.
13. Hamrahian AH, Oseni TS and Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *NEJM* 2004;350(16):1629-1638.
14. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic choque. *JAMA* 2002;288(7):862-871.
15. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Eficacia de los esteroides sobre la supervivencia de los pacientes con choque séptico. *Ann Intern Med* 2004;141:47-56.
16. Loza VA, León GC. Uso de los glucocorticoides en el tratamiento del paciente con sepsis grave: ¿otro ejemplo de la ley del péndulo?. *Emergencias* 2008;20:226-228.
17. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Kehand D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic choque: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004;329:480-492.
18. Yang Y, Liu L, Zhao B, Li MO, Wu B, et al. Relationship between adrenal function and prognosis in patients with severe sepsis. *Chin Med J* 2007; 120(18):1578-1582.
19. Sprung ChL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock (CORTICUS). *NEJM* 2008;358(2):111-124.
20. Finger S. Corticosteroids in septic choque. *NEJM* 2008; 358 (2): 188-190.
21. Llompart-Pou JA, Raurich JM, Ibáñez J, Riesco M, Ayestarán JI. Respuesta hemodinámica precoz a los corticoides en el choque séptico. *Med Intensiva* 2008;32(8):385-390.

Correspondencia a: Dra. Rosario Ruiz Domínguez
romarudo@yahoo.es

Avances recientes en la fisiopatología del edema en el síndrome nefrótico

New insights into the pathophysiology of edema formation in nephrotic syndrome

Helbert Rondón-Berrios¹

RESUMEN

El edema es una manifestación clínica frecuente del síndrome nefrótico; sin embargo, el mecanismo fisiopatológico responsable de la retención de sodio ha sido un tema de intenso debate por décadas. Muchas observaciones clínicas y experimentales no apoyan a la teoría clásica o del *underfill* de la formación del edema en el síndrome nefrótico. El edema propio del síndrome nefrótico se produce por un defecto renal intrínseco en la excreción de sodio y es independiente de factores sistémicos, como la hipoalbuminemia, la disminución del volumen arterial efectivo o el hiperaldosteronismo secundario. El sitio en la nefrona donde se produce la retención de sodio en el síndrome nefrótico es el túbulo colector cortical. La activación del canal de sodio epitelial en el túbulo colector cortical es responsable de la retención de sodio en el síndrome nefrótico. Una barrera glomerular defectuosa propia del síndrome nefrótico permitiría el paso de enzimas proteolíticas o sus precursores que, a su vez, activarían el canal de sodio epitelial y, de esa manera, causarían la retención de sodio y el edema.

PALABRAS CLAVES: Edema, Síndrome nefrótico, Hipoalbuminemia, Canal epitelial de sodio, Plasmina.

ABSTRACT

Edema is a common clinical manifestation of nephrotic syndrome; however, the pathophysiological mechanism of sodium retention in nephrotic syndrome remains an area of intense debate over decades. Several clinical and experimental observations argue against the classical or “*underfill*” hypothesis of edema formation in nephrotic syndrome. Edema formation in nephrotic syndrome is probably due to an intrinsic inability of the kidney to excrete salt and is independent of systemic factors (i.e. hypoalbuminemia, decreased “effective” arterial blood volume, and secondary hyperaldosteronism). The nephron site of sodium retention in nephrotic syndrome is the cortical collecting duct. Activation of the epithelial sodium channel in the cortical collecting duct is responsible for sodium retention in nephrotic syndrome. A defective glomerular filtration barrier in nephrotic syndrome al-

lows passage of proteolytic enzymes or their precursors that have the ability to activate the epithelial sodium channel with the subsequent sodium retention and edema.

KEY WORDS: edema, nephrotic syndrome, hypoalbuminemia, epithelial sodium channel, plasmin

INTRODUCCIÓN

El edema, que se define como la acumulación de fluido en el espacio intersticial, es una manifestación clínica frecuente del síndrome nefrótico. Sin embargo, la fisiopatología de la retención de sodio en el síndrome nefrótico ha sido un área de intenso debate por décadas. La teoría clásica o también llamada teoría del *underfill* de la formación del edema en el síndrome nefrótico postula que la retención de sodio en el síndrome nefrótico es un fenómeno secundario a la disminución del volumen arterial efectivo (por ende, el término *underfill*) y seguiría la siguiente secuencia de eventos (Figura 1): la

1. Médico internista y nefrólogo. Four Corners Nephrology Associates, Farmington. Nuevo México, EE UU.

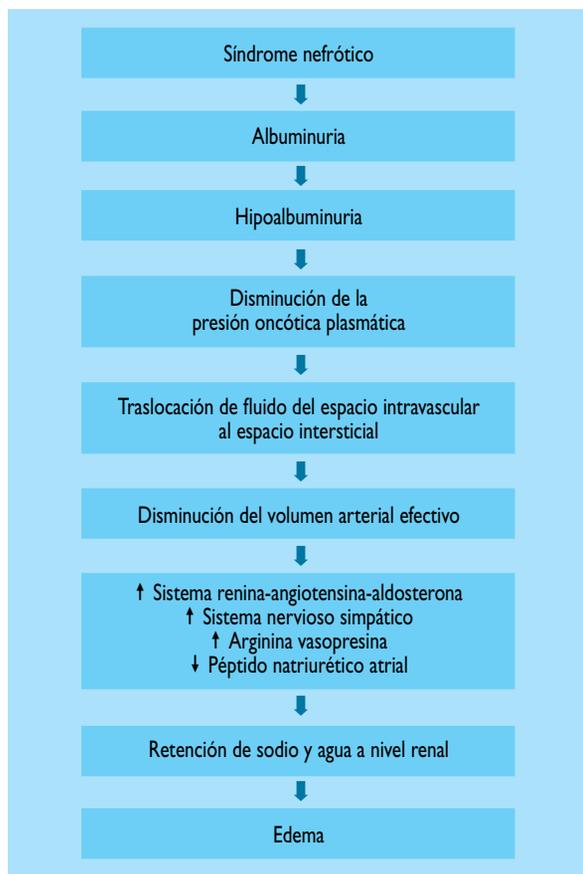


Figura 1. Teoría clásica o del *underfill* de la formación del edema en el síndrome nefrótico.

pérdida urinaria de proteínas propia del síndrome nefrótico, especialmente de albúmina, produciría hipoalbuminemia, que a su vez causaría una disminución de la presión oncótica plasmática. Esta disminución en la presión oncótica plasmática ocasionaría un desbalance en las fuerzas de Starling, lo que produciría la translocación de fluido del espacio intravascular hacia el espacio intersticial; esta translocación de fluido, a su vez, causaría una disminución en el volumen arterial efectivo y, por consiguiente, una hipovolemia relativa. La hipovolemia relativa produciría la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático, el incremento de la liberación de la hormona antiurética y la inhibición de la liberación del péptido natriurético atrial. La activación de todos estos sistemas produciría la retención de sodio y agua, por parte del riñón, con la consiguiente aparición del edema. Sin embargo, diversas observaciones experimentales y clínicas realizadas durante el transcurso de los años no apoyarían esta teoría.

Observaciones clínicas y experimentales en contra de la teoría del *underfill* de la formación del edema en el síndrome nefrótico (Tabla 1).

1. Pacientes y ratas con niveles bajos de albúmina sérica no desarrollan edema ni retención de sodio

Joles y colaboradores realizaron mediciones de las presiones oncóticas plasmática e intersticial en ratas Nagase, ratas mutantes que se caracterizan por presentar analbuminemia.⁽¹⁾ Los investigadores no observaron signos de retención de sodio en estos animales. Lecomte y colaboradores realizaron, a su vez, observaciones en pacientes con analbuminemia congénita y observaron que en su mayoría no presentaban edema.⁽²⁾ Muchos otros reportes de casos de pacientes con analbuminemia congénita no reportan edema como manifestación clínica principal.⁽³⁾

Steyl y colaboradores estudiaron 50 pacientes hospitalizados en una sala de medicina general en Sudáfrica. Ellos observaron que 24 pacientes tenían una albúmina sérica menor de 3,5 g/dL, en su mayoría asociada con inflamación crónica (por ejemplo, tuberculosis); de estos 24 pacientes, solo 6 pacientes presentaron edema. Estos 6 pacientes con edema tuvieron otro diagnóstico alternativo que explicaba la presencia de edema de forma clara (por ejemplo, cor pulmonale). En el estudio, los investigadores encontraron algunos pacientes con albúminas séricas menores a 1,5 g/dL, sin embargo, ninguno de estos pacientes presentó edema.⁽⁴⁾

2. La natriuresis en la fase de recuperación del síndrome nefrótico se inicia cuando la proteinuria desaparece, pero antes que la albúmina sérica vuelva a ser normal.⁽⁵⁾

Tabla 1. Argumentos en contra de la teoría del *underfill* de la generación del edema en el síndrome nefrótico*

1. Pacientes y ratas con niveles bajos de albúmina sérica no desarrollan edema ni retención de sodio.
2. La natriuresis en la fase de recuperación del síndrome nefrótico comienza cuando la proteinuria desaparece pero antes que la albúmina sérica vuelva a la normalidad.
3. La disminución absoluta en la presión oncótica plasmática no afecta el volumen sanguíneo en el síndrome nefrótico.
4. Los volúmenes plasmático y sanguíneo se encuentran normales o incrementados en el síndrome nefrótico.
5. La expansión del espacio intravascular con albúmina no aumenta la natriuresis en pacientes con síndrome nefrótico.
6. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona no está involucrada en la generación del edema en el síndrome nefrótico.
7. La adrenalectomía bilateral no previene la retención de sodio en el síndrome nefrótico experimental en ratas.

* Tomado y modificado de Deschenes y colaboradores.^(40,41)

3. La disminución absoluta en la presión oncótica plasmática no afecta el volumen del espacio intravascular en el síndrome nefrótico.

Estudios en perros sugieren que la disminución absoluta en la presión oncótica plasmática no afectaría los volúmenes plasmático y sanguíneo.⁽⁶⁾ Pacientes con síndrome nefrótico producido por glomerulonefritis fueron estudiados a través de la medida de las presiones oncóticas plasmática e intersticial: 12 pacientes en fase activa, 3 en fase de remisión completa y 3 en fase de remisión parcial; y, los investigadores encontraron que las presiones oncóticas plasmática e intersticial estaban disminuidas en la fase activa del síndrome nefrótico pero regresaron lentamente a valores normales durante la fase de remisión. Durante todo este tiempo, la gradiente de presión oncótica entre el plasma y el intersticio fue constante.⁽⁷⁾ Estos estudios demuestran que en realidad es el cambio en la gradiente de presión oncótica entre el plasma y el intersticio, y no solo la disminución absoluta de la presión oncótica plasmática, la responsable de la translocación de fluido del espacio intravascular al espacio intersticial.

4. Los volúmenes plasmático y sanguíneo se encuentran normales o incrementados en el síndrome nefrótico.

Geers y colaboradores realizaron medidas del volumen plasmático en 88 pacientes con síndrome nefrótico y 51 pacientes controles. El volumen plasmático fue medido a través de la administración de albúmina radioactiva I-131 y el volumen sanguíneo fue calculado en base al volumen plasmático y al hematocrito. En los pacientes con síndrome nefrótico, el volumen plasmático y sanguíneo se encontraban elevados en 14%, normal en 84% y bajo en solo el 2%.⁽⁸⁾

5. La expansión del espacio intravascular con albúmina no aumenta la natriuresis en los pacientes con síndrome nefrótico.

El efecto de una infusión endovenosa de albúmina hiperoncótica (75 g) se observó en pacientes con síndrome nefrótico. Después de la infusión de albúmina, el volumen sanguíneo se incrementó hasta el 120% del basal. La actividad de la renina plasmática y la concentración de aldosterona sérica disminuyeron hasta quedar suprimidas. La excreción urinaria de sodio no cambió de manera significativa.⁽⁹⁾

6. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona no está involucrada en la generación del edema en el síndrome nefrótico.

Brown y colaboradores administraron captopril a un grupo de pacientes con síndrome nefrótico y no obser-

varon ningún cambio en la excreción de sodio a pesar de suprimir la concentración de aldosterona sérica.⁽¹⁰⁾ En otro estudio, Usberti y colaboradores observaron hallazgos similares al usar espironolactona.⁽¹¹⁾

7. La adrenalectomía no previene la retención de sodio y el desarrollo de ascitis en el síndrome nefrótico experimental en ratas.

De Seigneux y colaboradores estudiaron un grupo de ratas a las cuales extrajeron la glándula adrenal de manera bilateral y fueron suplementadas con dexametasona para evitar la insuficiencia adrenal.⁽¹²⁾ Los investigadores indujeron síndrome nefrótico a través de la administración de puromicina. Los animales desarrollaron edema y retención de sodio, a pesar de haber sido adrenalectomizados; estos hallazgos sugieren que la aldosterona no tiene un papel fundamental en la retención de sodio propia del síndrome nefrótico.

TEORÍA ALTERNA O TEORÍA DEL *OVERFILL*

Contraria a la teoría clásica, la teoría alterna o también llamada teoría del *overflow* postula que la retención de sodio en el síndrome nefrótico es un fenómeno renal primario y se produciría por un defecto renal intrínseco en la excreción de sodio lo que a su vez produciría la expansión del volumen plasmático (por ende, el término *overflow*). Aunque el mecanismo molecular de la retención de sodio a nivel renal no ha sido elucidado con claridad, existen varios estudios al respecto que son descritos a continuación.

1. Mecanismos moleculares de la retención de sodio en el síndrome nefrótico

Las primeras evidencias que apoyaron la teoría del *overflow* fueron las observaciones realizadas por Chandra⁽¹³⁾ e Ichikawa⁽¹⁴⁾. La gran mayoría del conocimiento adquirido acerca de los mecanismos moleculares de la retención de sodio en el síndrome nefrótico ha derivado del uso del modelo animal de síndrome nefrótico inducido por la acción del aminonucleósido puromicina (PAN), el cual al ser administrado a ratas produce proteinuria masiva y retención de sodio. La histopatología renal del síndrome nefrótico inducido por PAN asemeja a la enfermedad de cambios mínimos.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Usando la técnica de la perfusión unilateral selectiva de la arteria renal izquierda con PAN, descrita inicialmente por Bricker en perros⁽¹⁸⁾ y luego por Hoyer en ratas⁽¹⁹⁾, Chandra⁽¹³⁾ e Ichikawa⁽¹⁴⁾ demostraron que la proteinuria y la retención de sodio estaban confinados al riñón perfundido con PAN (el modelo unilateral de síndrome nefrótico permite el estudio de un riñón



proteinúrico y un riñón control en el mismo animal). Es importante recalcar que la retención de sodio por parte del riñón perfundido con PAN ocurrió en la ausencia de una reducción en la concentración plasmática de proteínas, lo que sugiere que la retención de sodio observada en el síndrome nefrótico es debida a un defecto renal intrínseco en la excreción de sodio y no a factores extrínsecos o sistémicos, como la hipoalbuminemia.

2. El túbulo colector cortical es el sitio de reabsorción de sodio en el síndrome nefrótico

Ichikawa, además, realizó estudios de micropunción de segmentos tubulares de nefronas superficiales en el modelo unilateral de síndrome nefrótico en ratas y demostró que la cantidad de sodio al final del túbulo con torneado distal es igual en el riñón proteinúrico y en el riñón normal, pero la orina final del riñón nefrótico contenía tres veces menos sodio que la orina proveniente del riñón normal, lo que sugiere que la estimulación de la reabsorción de sodio en el síndrome nefrótico ocurre en el túbulo colector cortical.⁽¹⁴⁾

3. Rol del NHE3 en la retención de sodio en el síndrome nefrótico

A pesar de los hallazgos hechos por Ichikawa, otros estudios han postulado que la retención de sodio en el síndrome nefrótico podría ocurrir en otros segmentos de la nefrona. El 66% del sodio filtrado por el glomérulo es reabsorbido en el túbulo proximal gracias a la acción del cotransportador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ (NHE3); entonces, sería razonable pensar que este segmento contribuiría, al menos en parte, a la retención de sodio observada en el síndrome nefrótico. Besse-Eschmann y colaboradores encontraron que la actividad del NHE3 (normalizada para la cantidad de proteína) estaba aumentada en un 88% en ratas tratadas con PAN comparado con ratas control.⁽²⁰⁾ El NHE3 está presente formando oligómeros en dos localizaciones del borde en cepillo del túbulo proximal: 1) en la región intervellosa, donde está asociado al receptor megalina, (proteína responsable de la reabsorción de albúmina y otras sustancias filtradas por el glomérulo), representa la forma inactiva del NHE3; y, 2) en la región microvellosa, donde se encuentra libre y representa la forma activa del transportador.⁽²¹⁾ Los investigadores también observaron que en las ratas tratadas con PAN existía movimiento del NHE3 de la región intervellosa a la región microvellosa⁽²⁰⁾ y sugirieron que la albúmina filtrada por la barrera glomerular defectuosa propia del síndrome nefrótico podría disociar al NHE3 de la megalina e incrementar el movimiento del NHE3 a las microvellosidades para que allí pueda ejercer su función de retención de sodio.⁽²⁰⁾

4. Rol de la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPasa}$ en la retención de sodio en el síndrome nefrótico

Otro transportador de sodio que ha sido implicado en la retención de sodio en el síndrome nefrótico es la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPasa}$. Deschenes y colaboradores observaron que la actividad de esta bomba estaba aumentada en ratas tratadas con PAN comparado con ratas control.⁽²²⁾ Deschenes también observó que el incremento en la actividad de la bomba se hallaba confinado al túbulo colector cortical.⁽²²⁾ Sin embargo, muchos estudios posteriores han demostrado que la actividad de esta bomba, así como la de otros transportadores de sodio (como el NHE3) en ratas tratadas con PAN, está disminuida comparado con ratas controles.⁽²³⁾

5. Rol del canal de sodio epitelial (ENaC) en la retención de sodio en el síndrome nefrótico

Otro de los transportadores de sodio que ha sido implicado con bastante fuerza en la retención de sodio en el síndrome nefrótico es el canal de sodio epitelial o canal de sodio sensible a amilorida (ENaC). El ENaC está compuesto de tres subunidades: α , β , y γ . Los primeros estudios hechos sobre el rol del ENaC en la retención de sodio en el síndrome nefrótico mostraron que no había un incremento de la expresión de las proteínas (y del ARN mensajero) de ninguna de las tres subunidades del ENaC en ratas tratadas con PAN comparado a ratas controles.⁽²⁴⁾ Sin embargo, estudios posteriores mostraron un incremento en la expresión de las proteínas de las tres subunidades del ENaC^(12,23), así como un incremento en el tráfico de estas subunidades del citosol hacia la membrana plasmática apical.⁽²³⁾

El ENaC es regulado por diversos factores, uno de esos factores es la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β HSD2). La activación del receptor mineralocorticoide produce un incremento en la actividad del ENaC a través del incremento en la expresión del gen que codifica la subunidad α del ENaC y una disminución en su reciclado intracelular mediado por la ligasa de ubiquitina Nedd4-2.⁽²⁵⁾ El cortisol tiene la misma afinidad que la aldosterona por el receptor mineralocorticoide pero la aldosterona actúa como el único agonista de este receptor a pesar de que la concentración de cortisol en el plasma es 100 veces la concentración de aldosterona. La 11 β HSD2 normalmente protege al receptor mineralocorticoide de la activación por cortisol al transformarlo localmente a cortisona, la cual es inactiva sobre este receptor. Sin embargo, en estados patológicos como en el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides, la actividad de la enzima 11 β HSD2 está

disminuida, lo que permite que el cortisol sea capaz de activar el receptor mineralocorticoide y producir retención de sodio.⁽²⁶⁾ Kim y colaboradores mostraron en un estudio que la actividad de la 11 β HSD2 estaría disminuida en ratas con síndrome nefrótico producido por nefropatía membranosa inducida por cloruro de mercurio comparado con ratas control, lo cual podría explicar la retención de sodio en estos animales.⁽²⁷⁾ Otros estudios no han confirmado estos hallazgos.^(12,28)

Otro factor importante en la regulación del ENaC son las serina proteasas. Estas son un grupo de enzimas proteolíticas que van a escindir las diferentes subunidades α y γ del ENaC en sitios específicos, y de esta manera aumentan la conductancia al sodio a través del canal.^(29,30) En condiciones experimentales, la conductancia al sodio en el ENaC que no ha sido expuesto a proteólisis por las serina proteasas es baja. El primer paso en la activación del ENaC por las serina proteasas ocurre en el complejo de Golgi, donde una proteasa llamada furina escindiría a la subunidad α en los sitios R205 y R231 (liberando así un péptido inhibidor de 26 aminoácidos) y a la subunidad γ en el sitio R143.⁽³¹⁾ Si en condiciones experimentales se midiera la conductancia del ENaC, esta sería intermedia. Después de este paso enzimático, el canal es ensamblado en la membrana plasmática apical. Para que el ENaC esté totalmente activo y con una conductancia de sodio alta, deberá ser activado por una segunda proteasa (protasina, elastasa de neutrófilo, elastasa pancreática, etc.). Figura 2.⁽³²⁾

Las primeras observaciones acerca de la activación del ENaC por las serina proteasas en estados proteinúricos fueron hechas por Kastner.⁽³³⁾ Las corrientes eléctricas generadas por el ENaC se pueden medir usando la técnica

de fijación de voltaje (*voltage-clamp*) de dos electrodos. Oocitos de ranas del género *Xenopus* son inyectados con ARN mensajero de las 3 subunidades del ENaC. Los péptidos de las tres subunidades del ENaC son sintetizados a partir de sus respectivos ARN mensajeros aprovechando la maquinaria enzimática natural del oocito, y luego son ensambladas en la membrana del oocito como el ENaC. Dos microelectrodos se colocan en la membrana del oocito y se miden las corrientes eléctricas. Debido a que la membrana plasmática expresa otros canales iónicos, la mejor manera de diferenciar las corrientes del ENaC de las de otros canales es a través de la administración de amilorida que aboliría de manera selectiva las corrientes del ENaC.⁽³⁴⁾ Passero y colaboradores⁽³⁵⁾ encontraron que las corrientes del ENaC aumentaban cuando los oocitos eran expuestos a la plasmina, lo que sugiere que la plasmina actuaría como una segunda proteasa y sería capaz de activar el ENaC. Passero también descubrió que la plasmina activa el ENaC, por la escisión de la subunidad γ en el sitio K194.⁽³⁵⁾

La evidencia quizás más convincente hasta la actualidad del rol de las serina proteasas en la activación del ENaC en el síndrome nefrótico es la recientemente publicada por Svenningsen y colaboradores.⁽³⁶⁾ Ellos observaron que la orina de ratas nefróticas (tratadas con PAN) incrementaba las corrientes del ENaC y que la amilorida abolía estas corrientes. Svenningsen y colaboradores investigaron la razón por la cual la orina de estas ratas nefróticas activaba el ENaC y encontraron que las corrientes del ENaC eran abolidas cuando los oocitos se exponían a la aprotinina, un inhibidor conocido de las serina proteasas. Otra observación importante fue que la orina de ratas nefróticas no incrementaba las corrientes

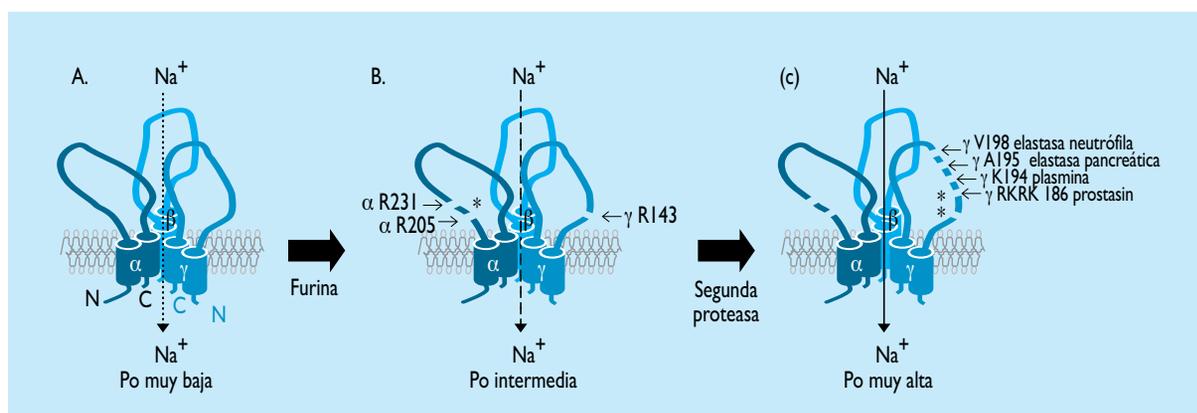


Figura 2. Activación del ENaC por las serina proteasas. Tomado de Passero y colaboradores.⁽³²⁾

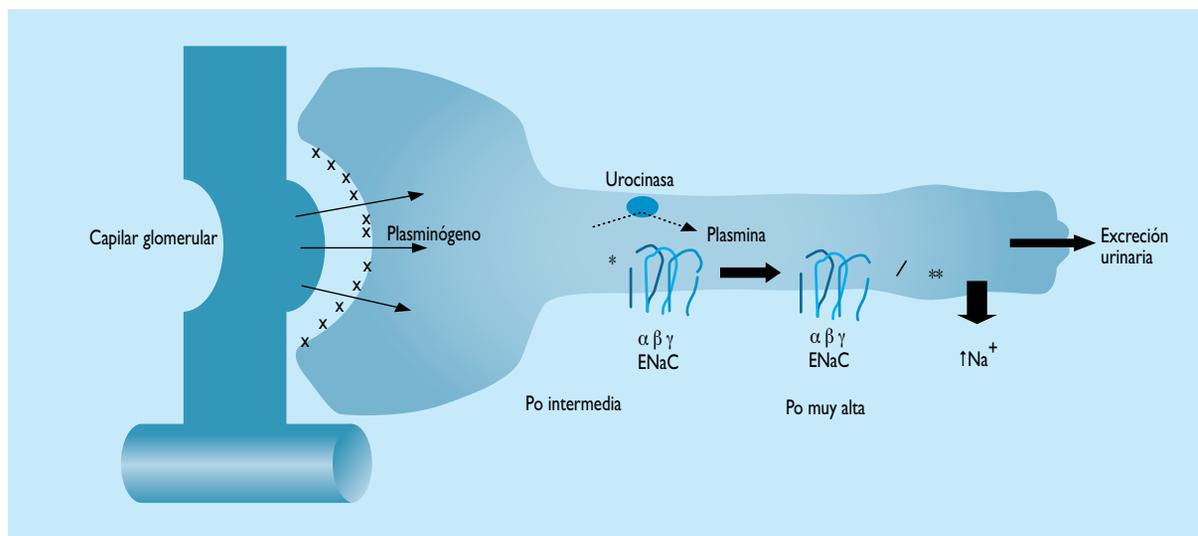


Figura 3. La plasmina en el túbulo colector cortical puede activar el canal de sodio epitelial (ENaC). Tomado de Passero y colaboradores.⁽³²⁾

tes del ENaC cuando era sometida a calor. Cuando se midió la actividad de las serina proteasas en esta orina, la actividad resultó elevada. Todos estos hallazgos sugerían que la orina de ratas nefróticas contenía una serina proteasa capaz de activar el ENaC.⁽³⁶⁾ Varios estudios anteriores en pacientes con síndrome nefrótico han documentado la presencia de plasminógeno en la orina de estos pacientes.^(37,38) Después de varios pasos de purificación y espectrofotometría de masa (MALDI-TOF), Svenningsen y colaboradores encontraron que las serina proteasas responsables de la activación del ENaC en la orina de estas ratas nefróticas eran el plasminógeno y/o la plasmina.⁽³⁶⁾ La orina de ratas nefróticas contenía ambos, plasminógeno y plasmina, pero el plasma de estos animales solo contenía plasmina, lo que sugería que la plasmina era formada en la orina *in situ* y no era filtrada del plasma.⁽³⁶⁾ Se sabe que la plasmina proviene de la activación de plasminógeno a través de la acción enzimática de la urocinaasa, que se encuentra normalmente presente en el túbulo colector.⁽³⁹⁾ Svenningsen y colaboradores observaron que las células del túbulo colector cortical de las ratas nefróticas tenían actividad de urocinaasa.⁽³⁶⁾ Ellos, además observaron que mientras que la combinación de plasminógeno con urocinaasa incrementaba las corrientes del ENaC en los oocitos, el plasminógeno y la urocinaasa eran incapaces de hacerlo de manera aislada.⁽³⁶⁾ Otro hallazgo importante de este grupo de investigadores es que la amilorida no solo bloquea el ENaC sino que también bloquea la enzima urocinaasa responsable de la conversión de plasminógeno a plas-

mina.⁽³⁶⁾ Cabe resaltar que Svenningsen y colaboradores fueron capaces de reproducir todos los hallazgos descritos anteriormente con orina proveniente de pacientes con síndrome nefrótico.⁽³⁶⁾

En resumen, el plasminógeno presente en el plasma probablemente se filtra a través de la barrera glomerular defectuosa propia del síndrome nefrótico y luego es convertido en plasmina por la acción de la urocinaasa presente en el túbulo colector. La plasmina luego activaría el ENaC y se produciría retención de sodio, con la consiguiente aparición de edema (Figura 3).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Joles JA, Willekes-Koolschijn N, Braam B, Kortlandt W, Koomans HA, Dorhout Mees EJ. Colloid osmotic pressure in young analbuminemic rats. *Am J Physiol* 1989;257:F23-28.
2. Lecomte J, Juchmes J. [So-called absence of edema in analbuminemia]. *Rev Med Liege* 1978;33:766-770.
3. Koot BG, Houwen R, Pot DJ, Nauta J. Congenital analbuminaemia: biochemical and clinical implications. A case report and literature review. *Eur J Pediatr* 2004;163:664-670.
4. Steyl C, van Zyl-Smit R. 2009. Mechanisms of oedema formation: the minor role of hypoalbuminaemia. *S Afr Med J* 99:57-59.
5. Oliver WJ. Physiologic responses associated with steroid-induced diuresis in the nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 1963;62:449-464.
6. Manning RD Jr., Guyton AC. Effects of hypoproteinemia on fluid volumes and arterial pressure. *Am J Physiol* 1983;245:H284-293.
7. Koomans HA, Kortlandt W, Geers AB, Dorhout Mees EJ. Lowered protein content of tissue fluid in patients with the nephrotic syndrome: observations during disease and recovery. *Nephron* 1985;40:391-395.
8. Geers AB, Koomans HA, Boer P, Dorhout Mees EJ. Plasma and blood volumes in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron* 1984;38:170-173.
9. Koomans HA, Geers AB, van der Meiracker AH, Roos JC, Boer P, Dorhout Mees EJ. Effects of plasma volume expansion on renal salt handling in patients with the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1984;4:227-234.

10. Brown EA, Markandu ND, Sagnella GA, Jones BE, MacGregor GA. Lack of effect of captopril on the sodium retention of the nephrotic syndrome. *Nephron* 1984;37:43-48.
11. Usberti M., and Gazzotti R.M. 1998. Hyporeninemic hypoaldosteronism in patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 18:251-255.
12. de Seigneux S, Kim SW, Hemmingsen SC, Frokiaer J, Nielsen S. Increased expression but not targeting of ENaC in adrenalectomized rats with PAN-induced nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291:F208-217.
13. Chandra M, Hoyer JR, Lewy JE. Renal function in rats with unilateral proteinuria produced by renal perfusion with aminonucleoside. *Pediatr Res* 1981;15:340-344.
14. Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR, Badr KF, Schor N, Troy JL, Lechene CP, Brenner BM. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1983;71:91-103.
15. Caulfield JP, Reid JJ, Farquhar MG. Alterations of the glomerular epithelium in acute aminonucleoside nephrosis. Evidence for formation of occluding junctions and epithelial cell detachment. *Lab Invest* 1976;34:43-59.
16. Fiegelson EB, Drake JW, Recant L. Experimental aminonucleoside nephrosis in rats. *J Lab Clin Med* 1957;50:437-446.
17. Ryan GB, Karnovsky MJ. An ultrastructural study of the mechanisms of proteinuria in aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int* 1975;8:219-232.
18. Bricker NS, Stokes JM, Lubowitz H, Dewey RR, Bernard HR, Hartroft, PM. Experimentally induced permanent unilateral renal disease in dogs. *J Lab Clin Med* 1958;52:571-579.
19. Hoyer JR, Mauer SM, Michael AF. Unilateral renal disease in the rat. I. Clinical, morphologic, and glomerular mesangial functional features of the experimental model produced by renal perfusion with aminonucleoside. *J Lab Clin Med* 1975;85:756-768.
20. Besse-Eschmann V, Klisic J, Nief V, Le Hir M, Kaissling B, Ambuhl PM. Regulation of the proximal tubular sodium/proton exchanger NHE3 in rats with puromycin aminonucleoside (PAN)-induced nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2199-2206.
21. Biemesderfer D, DeGray B, Aronson PS. Active (9.6 s) and inactive (21 s) oligomers of NHE3 in microdomains of the renal brush border. *J Biol Chem* 2001;276:10161-10167.
22. Deschenes G, Gonin S, Zolty E, Cheval L, Rousselot M, Martin PY, Verbatz JM, Feraille E, Doucet A. Increased synthesis and avp unresponsiveness of Na,K-ATPase in collecting duct from nephrotic rats. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2241-2252.
23. Kim SW, Wang W, Nielsen J, Praetorius J, Kwon TH, Knepper MA, Frokiaer J, Nielsen S. Increased expression and apical targeting of renal ENaC subunits in puromycin aminonucleoside-induced nephrotic syndrome in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F922-935.
24. Audige A, Yu ZR, Frey BM, Uehlinger DE, Frey FJ, Vogt B. Epithelial sodium channel (ENaC) subunit mRNA and protein expression in rats with puromycin aminonucleoside-induced nephrotic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:389-395.
25. Loffing J, Korbmayer C. Regulated sodium transport in the renal connecting tubule (CNT) via the epithelial sodium channel (ENaC). *Pflugers Arch* 2009;458:111-113.
26. Hammer F, Stewart PM. Cortisol metabolism in hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:337-353.
27. Kim SW, de Seigneux S, Sassen MC, Lee J, Kim J, Knepper MA, Frokiaer J, Nielsen S. Increased apical targeting of renal ENaC subunits and decreased expression of I1betaHSD2 in HgCl2-induced nephrotic syndrome in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F674-687.
28. Bistrup C, Thiesson HC, Jensen BL, Skott O. Reduced activity of I1beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 is not responsible for sodium retention in nephrotic rats. *Acta Physiol Scand* 2005;184:161-169.
29. Hamm LL, Feng Z, Hering-Smith KS. Regulation of sodium transport by ENaC in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:98-105.
30. Kleyman TR, Carattino MD, Hughey RP. ENaC at the cutting edge: regulation of epithelial sodium channels by proteases. *J Biol Chem* 2009;284:20447-20451.
31. Hughey RP, Bruns JB, Kinlough CL, Harkleroad KL, Tong Q, et al. Epithelial sodium channels are activated by furin-dependent proteolysis. *J Biol Chem* 2004;279:18111-18114.
32. Passero CJ, Hughey RP, Kleyman TR. New role for plasmin in sodium homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:13-19.
33. Kastner C, Pohl M, Sendeski M, Stange G, Wagner CA, et al. Effects of receptor-mediated endocytosis and tubular protein composition on volume retention in experimental glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F902-911.
34. Palmer LG, Corthesy-Theulaz I, Gaeggeler HP, Kraehenbuhl JP, Rossier B. Expression of epithelial Na channels in *Xenopus* oocytes. *J Gen Physiol* 1990;96:23-46.
35. Passero CJ, Mueller GM, Rondon-Berrios H, Tofovich SP, Hughey RP, Kleyman TR. Plasmin activates epithelial Na⁺ channels by cleaving the gamma subunit. *J Biol Chem* 2008;283:36586-36591.
36. Svenningsen P, Bistrup C, Friis UG, Bertog M, Haerteis S, et al. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:299-310.
37. Lau SO, Tkachuck JY, Hasegawa DK, Edson JR. Plasminogen and antithrombin III deficiencies in the childhood nephrotic syndrome associated with plasminogenuria and antithrombinuria. *J Pediatr* 1980;96:390-392.
38. Vaziri ND, Gonzales EC, Shayestehfar B, Barton CH. Plasma levels and urinary excretion of fibrinolytic and protease inhibitory proteins in nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 1994;124:118-124.
39. Piedagnel R, Tiger Y, Lelongt B, Ronco PM. Urokinase (u-PA) is produced by collecting duct principal cells and is post-transcriptionally regulated by SV40 large-T, arginine vasopressin, and epidermal growth factor. *J Cell Physiol* 2006;206:394-401.
40. Deschenes G, Feraille E, Doucet A. Mechanisms of oedema in nephrotic syndrome: old theories and new ideas. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:454-456.
41. Doucet A, Favre G, Deschenes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1983-1990.

Declaración de financiamiento y de conflicto de intereses: declaro que no existe ningún tipo de financiamiento o conflicto de intereses en la revisión de tema realizado.

Fecha de recepción: 15-05-10.
Fecha de aprobación: 24-05-10.

Correspondencia a: Helbert Rondón
Four Corners Nephrology Associates; 622 W Maple St, Ste H,
Farmington, NM 87401, EE UU.
hrondon@hotmail.com

Miopatía inducida por estatina asociada a itraconazol

Statin induced myopathy associated to itraconazole

Rolando Vásquez-Alva¹

RESUMEN

Mujer de 75 años, procedente de Lima, ama de casa, con antecedente de migraña, dislipidemia y cardiopatía coronaria, que ingresó al servicio de emergencia por mialgias en los muslos y los hombros, con disminución de la fuerza muscular. Estuvo tomando atorvastatina, a la que asoció itraconazol 10 días antes de su ingreso. Con el diagnóstico de miopatía por uso concomitante de atorvastatina e itraconazol, evolucionó con mejoría de la fuerza muscular y las pruebas de laboratorio con la suspensión del tratamiento.

PALABRAS CLAVES: Miopatía, Estatinas, Atorvastatina, Itraconazol.

ABSTRACT

A 75 year-old female, from Lima, housewife, with history of migraine, dislipidemia and coronary artery disease was admitted in the Emergency Room because of myalgias in thighs and shoulders with muscle strength decrease. She was taking atorvastatin and added itraconazole 10 days before being admitted. With the diagnosis of statin induced myopathy associated to itraconazole, she had a good clinical course recovering the muscular strength and normalizing the lab tests after stopping the treatment.

KEY WORDS: Myopathy, Statin, Atorvastatin, Itraconazole.

INTRODUCCIÓN

Es conocida la recomendación del uso de estatinas en los pacientes coronarios tanto en la prevención primaria como la secundaria. La atorvastatina es parte de la familia de las estatinas y su acción hipolipemiente reduce los niveles plasmáticos de colesterol, lo que determina una disminución de la morbimortalidad de origen cardiovascular.^(1,2)

La atorvastatina es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, de origen sintético, que disminuye los niveles de colesterol total y del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Esta droga interactúa con una serie de drogas (itraconazol, ciclosporina, fibratos, macrólidos, antifúngicos azólicos, niacina) siendo importante tener en cuenta el uso concomitante pues se conoce el riesgo de miopatía por atorvastatina.⁽³⁾

El itraconazol administrado conjuntamente con atorvastatina incrementa los niveles séricos de esta última, por lo que aumenta el riesgo de miopatía inducida por estatinas.

A continuación se describe el caso de una paciente coronaria crónica que usó conjuntamente estas dos drogas y presentó un cuadro de miopatía severa.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 75 años de edad, ama de casa, con antecedentes de migraña, dislipidemia y cardiopatía coronaria crónica, con tres derivaciones aortocoronarias; diario tomaba atorvastatina; bisoprolol, 5 mg; clopidrogel, 75 mg; isosorbide, 10 mg, bid; ranitidina, 300 mg, y aspirina, 100 mg.

1. Médico internista.
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima.
Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Ingresó el 24 noviembre de 2009, con un tiempo de enfermedad de tres semanas; refería un consumo regular de atorvastatina, 20 mg (2 tabletas de 10 mg), por la noche. Inició el mes tomando atorvastatina 40 mg (2 tabletas de 20 mg) diarios, "sin darse cuenta"; además, inició tratamiento con itraconazol, 100 mg, 4 tabletas diarias, por una semana por prescripción médica (en el mes de noviembre), como tratamiento para onicomicosis del primer dedo de la mano izquierda.

Aproximadamente, 20 días antes del ingreso inició con malestar general, mialgias en los muslos y los hombros y progresiva disminución de la fuerza muscular que le impidió inicialmente subir escaleras, levantarse de la silla y, finalmente, caminar distancias cortas. Se automedicó con diclofenaco tópico y luego con etoricoxib, por cinco días. Por aumento del dolor muscular, a predominio de los muslos, y de la limitación funcional, acudió al Servicio de Emergencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, donde se decidió su internamiento. Funciones biológicas aparentemente normales.

Al examen físico, regular estado general, buen estado de hidratación y buen estado de nutrición; normocéfala, pupilas isocóricas y reactivas; no ictericia, mucosa oral húmeda, sin lesiones en la cavidad oral. Cuello sin adenomegalias, tiroides no palpable. Tórax y pulmones con amplexación conservada, buen pasaje del murmullo vesicular en ambos campos pulmonares. Cardiovascular Ruidos cardíacos rítmicos regulares, con buen tono y sin soplos. Abdomen blando depresible, no doloroso, con ruidos hidroaéreos presentes, no se palpa visceromegalia. Extremidades: con masa muscular conservada, tono conservado, dolor a la palpación profunda en los muslos; no edemas. Neurológico: lúcida, orientada, funciones mentales superiores normales; pares craneales normales; miembros superiores con fuerza muscular proximal 4/5, fuerza distal conservada y disminución proximal de la fuerza muscular en las extremidades inferiores 3/5, con fuerza distal conservada; sensibilidades superficial y profunda normales; reflejos normales.

Exámenes auxiliares: hemoglobina, 14 g/dL; leucocitos, 8 240/ μ L (neutrófilos 79,61%, linfocitos 8,42%); plaquetas, 174 000/ μ L; glicemia, 91 mg/dL; urea, 31 mg/dL; creatinina, 0,56 mg/dL; aspartato aminotransferasa (AST, TGO), 910 U/L (valor normal [VN]: 0-32 U/L); creatincinasa (CK), 24 841 U/L (VN: 10-190 U/L); creatincinasa isoenzima específica de miocardio (CK-MB), 500,0 U/L (VN: 0,10-4,94 U/L); deshidrogenasa láctica (DHL), 3 801 U/L (VN: 240-480 U/L); magnesio, 1,73 mEq/L (VN: 1,30-2,10 mEq/L); fósforo, 4,11 mg/dL (VN: 2,70-4,50 mg/dL); sodio, 140 mmol/L

(VN: 135-145 mmol/L); potasio, 5,03 mmol/L (VN: 3,50-4,50 mmol/L); calcio, 4,24 mEq/L (VN: 4,30-5,10 mEq/L). Troponina, 0,01 ng/mL (VN: 0,00-0,03 ng/mL); tiempo de protrombina, 11,04 s (VN: 10-13 s); tiempo de tromboplastina parcial activada, 30,66 s (VN: 26-38 s).

Orina: densidad, 1,030 g/L; pH, 5,0; proteínas, ++; sangre, ++; células escamosas, regular cantidad; leucocitos, 1-2/campo; hematias, 0-1/campo; cilindros granulosos, +; gérmenes, ++.

La ecografía abdominal informó una hepatopatía leve difusa, esteatosis; microlitiasis vesicular múltiple; y, riñones normales; aortoesclerosis leve.

Catalogada como miopatía por estatinas potenciada por itraconazol fue admitida a hospitalización de emergencia y luego al servicio de medicina.

Durante la hospitalización se obtuvo los siguientes resultados de laboratorio:

Velocidad de sedimentación globular (VSG), 24 mm/h (VN: 0-20). Urocultivo: negativo

Marcadores tumorales: CA (antígeno carbohidrato) 125, 14,8 U/mL (VN: 0-35); CA 19.9, menor de 2,00 U/mL (VN: 0-37); CA 15-3, 6,4 U/mL (VN: 0-31); alfa-fetoproteína (AFP), 2,4 ng/mL (VN: 0-10,9); antígeno carcinoembrionario (CEA), 2,5 ng/mL (0-3). ANA (anticuerpo antinuclear), negativo.

VHBsAg 0,01 no reactivo; VHCb total 0,06 no reactivo; HVC 0,04 no reactivo;

IgA, 308 mg/dL (VN: 61-348); IgM 59 mg/dL (VN: 23-259); IgG 960 mg/dL (VN: 549-1584); IgE total, 32 UI/mL (VN: 0-100).

Ácido úrico, 2,9 mg/dL (2,4-5,7); proteínas totales 6,36 g/dL (6,6-8,7); albúmina, 3,71 g/dL (3,4-4,8); globulina, 2,65 g/dL (2-3,50); bilirrubina total, 0,72 mg/dL; bilirrubina directa, 0,20 mg/dL; fosfatasa alcalina, 86 U/L (VN: 35-104).

Magnesio, 1,64 mEq/L; fósforo, 4,09 mg/dL. Colesterol, 195 mg/dL (VN: 140-200 mg/dL); colesterol HDL, 34 mg/dL (VN: 45-65); colesterol LDL, 123 mg/dL (VN: 70-130); colesterol VLD, 38 mg/dL (VN: 0-30); triglicéridos, 190 mg/dL (VN: 60-200).

Depuración de creatinina, 55,51 mL/min 71,72 m². Microalbuminuria, 3,83 μ g/min (VN: 0-18). Ecografía renal, sin alteraciones.

Tomografía toracoabdominal: cardiomegalia moderada, ateroclerosis de la pared aórtica; no adenomegalias mediastinales ni retroperitoneales; no ascitis.



Tabla I. Valores normales y valores medidos durante la evolución de la paciente de la enzimas para evaluar el estado muscular.

	TGO (U/L)	TGP (U/L)	CK (U/L)	CK-MB (U/L)	DHL (U/L)
Valores normales	0-32		10-190	0,1-4,94	240-480
• 24-11-10	910		24 841	500,0	3 801
• 25-11-10	889	610	24 094		4 335
• 27-11-10			17 163		4 138
• 28-11-10	512	539	9 512		2 532
• 30-11-10	143	324	2 005	33,77	2 389
• 02-12-10	88		969		2 009

Estudio de conducción de nervios peroneo común y sural izquierdos. Electromiografía con aguja de músculos dependientes de ambos miembros superiores (bíceps, deltoides) y miembro inferior izquierdo (tibial anterior, cuádriceps). Velocidad de conducción nerviosa, potencial de acción muscular con latencia y amplitud, potencial de acción sensitivo con latencia y amplitud y actividad de inserción normales. No se observó ondas positivas ni fibrilaciones, ni fasciculaciones. Algunas unidades motoras estudiadas en bíceps mostraron amplitud y duración disminuidas y morfología polifásica. Patrón de interferencia con reclutamiento temprano en los músculos bíceps y deltoides. Conclusión: signos electromiográficos compatibles con miopatía.

No se realizó biopsia muscular.

Solo recibió solución bicarbonatada, isosorbide, bisoprolol, clopidogrel, furosemida y tramadol, en gotas. En la evolución, el dolor disminuyó gradualmente a la vez que mejoró la fuerza muscular.

DISCUSIÓN

El uso de las estatinas se ha incrementado a tenor de estar recomendadas en diversas patologías, como las dislipidemias y el tratamiento primario y secundario del infarto de miocardio.⁽¹⁻²⁾

En el presente caso, los signos y los síntomas catalogan el cuadro como un síndrome miopático con debilidad, mialgias y limitación funcional, con varios aspectos a considerar, como la edad y los antecedentes de ser coronaria crónica y dislipidémica, con relativa polifarmacia. Por esa razón, la indicación de atorvastatina como prevención secundaria.

Entre otras posibles causas de miopatía está el hipotiroidismo, pero no cursa con mialgias y es poco frecuente que la miopatía sea la forma de presentación aislada, aunque acompaña frecuentemente el amplio espectro clínico del hipotiroidismo. La mejoría en la evolución posterior a la suspensión de la medicación alejó esta posibilidad aunque no se tomó exámenes hormonales.

La dermatomiositis o la polimiositis no presentan dolor importante, la debilidad es proximal y, en la primera, hay lesiones dérmicas características; se encuentra una elevación de la CK, que no es tan notoria como en el caso presentado, ni el compromiso de las enzimas hepáticas como ocurrió en este caso.⁽⁴⁾

Los trastornos de electrolitos, como hipocaliemia, hipomagnesemia, hipercalcemia o hipocalcemia, no encontraron soporte por los exámenes de laboratorio. El alcohol, los corticoides, las parasitosis y el síndrome paraneoplásico fueron descartados con la anamnesis y los exámenes auxiliares.

Las estatinas son muy efectivas y son los hipolipemiantes mejor tolerados. Inhiben selectivamente y de manera competitiva la HMG-CoA reductasa, que convierte la 3-hidroxi-3-metil-glutaril CoA a mevalonato, precursor del colesterol, así disminuye la velocidad de la síntesis de colesterol. La inhibición de la enzima aumenta la captación y el catabolismo del colesterol LDL, por aumento del número de receptores del hepatocito, elevan el colesterol HDL y mejoran la disfunción endotelial, entre otras funciones.⁽⁵⁾

Las estatinas (fluvastatina, lovastatina, pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina y sinvastatina) son, en general, muy seguras y eficaces dosis-dependientes. Presentan un rango bajo de efectos adversos; en ensayos de prevención primaria se ha observado que los niveles de toxicidad muscular o las anomalías enzimáticas hepáticas fueron similares entre los que recibían terapia con estatinas y el grupo placebo.^(6,7)

La cerivastatina fue retirada del mercado en 2001, debido al informe de 31 muertes asociadas a rabdomiólisis, 12 de los fallecidos la usaban conjuntamente con genfibrozilo.^(8,17-18)

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia por el uso de estatinas son la hipersensibilidad, cefalea, erupción exantemática, prurito, alteraciones digestivas (flatulencia, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, náuseas y dispepsia), síndrome lúpico y hepatotoxicidad (con elevación de transaminasas y que podrían causar enfermedad hepática progresiva), así como polineuropatía, dermatomiositis, neumonitis por hipersensibilidad y miopatía. Se describe también bajo grado de proteinuria.^(3,8)

El incremento del uso de las estatinas aumenta también las posibilidades de reacciones adversas que, en no raras ocasiones, llegan a ser serias como la miopatía severa con rhabdomiólisis y la insuficiencia renal aguda. En la paciente no se evidenció daño renal, a pesar de los valores elevados de CK, ni hipercaliemia, aunque no se valoró las mioglobinas sérica y urinaria.

Se ha descrito factores de riesgo para la miopatía por estatinas, tales como la edad mayor de 80 años, el sexo femenino, la menor superficie corporal, la enfermedad multisistémica –como insuficiencia renal causada por diabetes–, el hipotiroidismo, la plurifarmacia, el alcoholismo y la gran ingestión de jugo de toronja. Las drogas que se han relacionado con miopatía por estatinas, si son ingeridas juntas, son la ciclosporina, los antimicóticos azólicos, los macrólidos, los inhibidores de proteasas y el verapamilo.⁽⁹⁾

Llama la atención por ello, en este caso, la indicación del uso concomitante de atorvastatina e itraconazol a lo que se asoció al incremento de la dosis de atorvastatina que la paciente tomó por error. Esta conjunción determinó un cuadro severo de miopatía así como elevación de las enzimas hepáticas.

Las posibilidades de daño muscular varían entre las diferentes estatinas, según su metabolismo. La simvastatina, la lovastatina y la atorvastatina son metabolizadas por la isoenzima CYP450-3A4 del sistema citocromo p450 y la fluvastatina, por la CYP-2C9. La pravastatina, la rosuvastatina y la fluvastatina son relacionadas con menor toxicidad debido a que no se metabolizan significativamente por la isoenzima 3A4 del citocromo p450.

El itraconazol inhibe el sistema citocromo p450 y la isoenzima CYP450-3A4, por lo que su uso concomitante lleva a una mayor disponibilidad sérica de atorvastatina. Esto más el incremento de la dosis de atorvastatina por parte de la paciente dieron lugar al desarrollo de la miopatía.

El modo de producción del daño muscular no está claro. Se considera que el déficit de una de las tres vías del producto de la HMG-CoA reductasa disminuye la síntesis de componentes, como el mevalonato y la ubiquinona (coenzima Q10 o CoQ10), lo que ocasionaría déficit en la respiración celular de los miocitos. Igualmente, la disminución de la síntesis de colesterol afectaría la estructura de las membranas celulares de los miocitos haciéndolas inestables. Otra explicación propuesta se refiere a la depleción de metabolitos de 19 reacciones catalíticas intracelulares, que ocasionaría daño a la célula muscular, lo que aceleraría la apoptosis.^(3,10-12)

La incidencia global estimada de miopatía por estatinas es menos del 0,1% y la rhabdomiólisis franca es muy rara (menos de un caso mortal por cada cinco millones de usuarios de estatinas). Un estudio de cohorte determinó que el número necesario a tratar para observar un caso de rhabdomiólisis fue de 22 727 con monoterapia con estatinas.⁽¹³⁻¹⁴⁾ Otro estudio encontró una prevalencia de miopatía de 0,12% con la monoterapia con estatinas y 0,22% con estatinas en combinación con fármacos que interactúan con ellas.⁽¹⁵⁾ En nuestro caso se asociaron varios de los llamados ‘factores de riesgo’ y la elevación al doble de la dosis indicada de atorvastatina precipitó la miopatía. Esto se vio en una revisión sistemática de estudios de cohorte y estudios aleatorizados entre 1980 y 2005, en los que 65% de los casos involucraron drogas conocidas por inhibir el CYP3A4 (en especial, la eritromicina y los antifúngicos azólicos) y 19%, fibratos, particularmente genfibrozilo.⁽¹⁶⁾

No hay consenso para clasificar las miopatías asociadas a estatinas así como para los valores de la CK. La elevación de cinco veces el valor basal se clasifica como miopatía leve y de 10 veces el basal con síntomas musculares, como severa. El presente caso tuvo valores de hasta más de 20 000 U/L de CK lo que también se ha relacionado a rhabdomiólisis, pero se lo considera como tal cuando hay compromiso orgánico del tipo de la insuficiencia renal.⁽¹⁷⁾

Se presentó elevaciones de los niveles de las aminotransferasas, lo que evidencia un compromiso hepático atribuible al itraconazol, que se metaboliza extensivamente por el hígado en un gran número de metabolitos. Como lo demuestran los estudios *in vitro*, CYP3A4 es la principal enzima involucrada en el metabolismo del itraconazol. Raramente provoca insuficiencia hepática y muerte. Si hay síntomas de hepatotoxicidad, la droga debe ser descontinuada.⁽¹⁹⁾

En el caso presentado, las pruebas para las hepatitis virales fueron negativas y aunque los valores de las aminotransferasas resultaron muy elevados, volvieron a valores normales con el retiro de la medicación. Por otro lado, gran parte de la elevación de la actividad de las aminotransferasas fue debida al daño muscular.

El aspecto central en el tratamiento de la miopatía asociada a atorvastatina y, en nuestra paciente, inducida por el itraconazol es la suspensión de la medicación, la observación y el seguimiento con los exámenes de laboratorio, ya que es reversible en la gran mayoría de los casos y se reporta recuperación sin secuelas. A los ocho días de hospitalización, la paciente evidenció mejoría clínica y presentó una notable disminución de las actividades enzimáticas.

En el seguimiento se ha planteado el uso de una estatina con una vía metabólica distinta al relacionado con el efecto adverso.



CONCLUSIÓN

Como parte del manejo de las patologías relacionadas con las hiperlipidemias es fundamental que el médico se familiarice con las reacciones adversas de las estatinas (como la que ocurre si se asocia con itraconazol) como causantes de miopatía, así como con la forma de presentación clínica de esta situación iatrogénica.

Asimismo, cuando se prescribe estas medicaciones es necesario que el médico alerte al paciente de los potenciales riesgos; se debe educar al paciente, con el fin de que reconozca y reporte cualquier síntoma significativo. De igual manera, se debe reconocer al grupo de pacientes con riesgo de desarrollar este evento adverso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pedersen TR. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
2. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
3. Christopher-Stine L. Statin myopathy: an update. *Curr Op Rheumatol*. 2006;18:647-653.
4. Nirmalanathana N, Holtonb JL, Hannaa MG. Is it really myositis? A consideration of the differential diagnosis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16: 684-691.
5. Statins en Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. McGraw-Hill Companies, Inc. 2008. pp 611-614.
6. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA* 1998; 279:1615-22.
7. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOTLLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58.
8. Torres A, et al. Miopatía por estatinas. *Revista Colombiana de Reumatología* 2005; 12 (1): 33-36.
9. Grundy SM. The Issue of statin safety: where do we stand? [Editorial]. *Circulation* 2005;111(23):3016-3019.
10. Mukhtar Rasha YA, Reckless John. Statin-induced myositis: a commonly encountered or rare side effect? *Curr Op Lipidol* 2005;16:640-647.
11. Frudakis TN. CYP2D6*4 polymorphism is associated with statin-induced muscle effects. *Pharmacogenetics and Genomics* 2007;17: 695-707.
12. Kuncl R. Agents and mechanisms of toxic myopathy. *Curr Op Neurol* 2009;22(5):506-515.
13. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292:2585-2590.
14. Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Saf* 2000;22:441-457.
15. Shanahan RL, Kerzee JA, Sandhoff BG, et al. Low myopathy rates associated with statins as monotherapy or combination therapy with interacting drugs in a group model health maintenance organization. *Pharmacotherapy* 2005;25:345-351.
16. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C-60C.
17. Fajardo A, et al. Miopatía severa y rhabdomiolisis por estatinas. *Med Interna (Caracas)* 2006;22(1):70-74.
18. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *NEJM* 2002;346:539-540.
19. Antifungal agents. En: Goodman & Gilman's. Manual of Pharmacology and Therapeutics. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2008. pp 802-804.

Correspondencia a: Dr. Rolando Vásquez Alva
rolandova@hotmail.com

Fecha de recepción: 25-05-10.
Fecha de aprobación: 08-06-10.

Linfoma de células B gigantes de partes blandas de una extremidad

Giant B-cell lymphoma of the limb's soft tissues

Marcela Juárez-García¹

RESUMEN

El compromiso inicial de los tejidos blandos por el linfoma no Hodgkin es sumamente inusual, se describe en la literatura actualmente solo algunos casos que se presentan como una masa a nivel de las extremidades, como sucedió en el caso que presentamos con una masa gigante a nivel del muslo derecho.

PALABRAS CLAVES: Linfoma no Hodgkin, Tejidos blandos.

ABSTRACT

The initial involvement of soft tissues by the non-Hodgkin lymphoma is extremely unusual, having been described only a few cases in the medical literature as a mass in the extremities as happened in the case we are showing with a giant mass in the right thigh.

KEY WORDS: Non-Hodgkin lymphoma, Soft tissues.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 87 años, mestiza, procedente de Lima, refirió que cuatro meses antes del ingreso notó aumento de volumen en el tercio proximal del muslo derecho, que se incrementó de forma progresiva. Dos semanas antes del ingreso, ocurrió un aumento de volumen acelerado de la masa que comprometió la totalidad del miembro inferior derecho, asociado con dolor lancinante de creciente intensidad, localizado en el tercio proximal de la extremidad inferior comprometida. Adicionalmente, perdió 16 kg de peso.

Antecedentes: diagnóstico de hipertensión arterial desde hace seis años.

Al examen: peso, 63 kg; talla, 1,56 m; índice de masa corporal, 25,9 kg/m²; frecuencia cardiaca, 84 latidos/min; frecuencia respiratoria, 20 respiraciones/min; presión arterial, 130/70 mmHg; temperatura, 36,4 °C. Pálidez leve, tumefacción dolorosa, dura, caliente y que no deja fóvea en el muslo derecho; edema blando, doloroso, con fóvea en la pierna derecha. Articulaciones sin limitación funcional. No adenopatías palpables. Pulmones normales; cardiovascular y ruidos cardiacos normales, un soplo sistólico II/VI en el área mitral; circulación venosa superficial visible en los miembros inferiores. Abdomen, blando, sin visceromegalia. Sistema nervioso sin alteraciones.

Exámenes auxiliares: hemoglobina, 11 g/dL; hematocrito, 32%; microcitos, 1+; hipocromía, 1+ y anisocitos, 1+; leucocitos, 7 400/mm³ y fórmula diferencial normal; plaquetas, 146 000/mm³; reticulocitos, 0,8%; índice de producción medular, 0,43; tiempo de protrombina, 13,1 s; INR (*international normalized ratio*), 1,06. Glicemia, 79 mg/dL; creatinina, 0,66 mg/dL; proteínas totales, 6,6 g/dL; albúmina, 3,7 g/dL; globulinas, 2,9 g/dL; bilirrubina total, 1,04 mg/dL; dímero D, 0,5 UI/L. Examen de orina: leucocitos, 0-2/campo; hematíes, 0-2/campo.

1. Médico internista, Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Lima, Universidad Peruana Cayetano Heredia.



Figura 1. Radiografía simple de miembros inferiores comparativa: se evidencia incremento de volumen del muslo derecho e imagen radioopaca externa en el tercio medio de la diáfisis del fémur derecho.



Figura 2. Angiotomografía multicorte: incremento de volumen del muslo derecho asociado con hipervascularización.

Radiografía de tórax: leve aumento de la silueta cardiovascular.

Ante la sospecha de trombosis venosa profunda, a nivel femoral, se inició anticoagulación con warfarina.

Radiografía simple de fémur comparativa: incremento marcado de partes blandas en muslo derecho (Figura 1), no lesiones óseas.

Ecografía de muslo derecho: engrosamiento y aspecto edematoso de la piel y el tejido celular subcutáneo, con marcado engrosamiento e irregularidad del plano muscular profundo de la región anterior del muslo, que ocupa los dos tercios proximales, con deformación de la ecoestructura. La ecografía abdominal y la tomografía abdominopélvica mostraron solo litiasis vesicular.

Angiotomografía multicorte (Figuras 2-5): tumoración sólida de densidad de partes blandas en el muslo derecho proximal, que envuelve los vasos femorales y el fémur derecho proximal, se aprecia compresión vascular de carácter extrínseco.

Se realizó biopsia de la masa en el muslo derecho y se encontró infiltración de las partes blandas por probable tejido neoplásico maligno, cuyo estudio histopatológico fue sugestivo de proceso linfoproliferativo. El diagnóstico inmunohistoquímico fue linfoma difuso de células B grandes, sin sobreexpresión de bcl-2. Inmunohistoquímica: CD-20 positivo, CD-3 negativo, bcl-6 negativo, bcl-2 negativo, Ki-67 90%, MUM-1 sobreexpresado.

DISCUSIÓN

El caso correspondió a una paciente con una masa gigante en el muslo derecho, de crecimiento rápido en semanas, la presencia de edema y el efecto de masa primaria, el tamaño mayor a 20 cm, el dolor y la firmeza del tumor asociados a la pérdida de peso llevaron a la sospecha de malignidad.⁽¹⁾

El diagnóstico diferencial de una masa gigante dependiente de partes blandas maligna, comprende a los sarcomas primarios de tejidos blandos y las metástasis a tejidos blandos. De estos, los más frecuentes son el

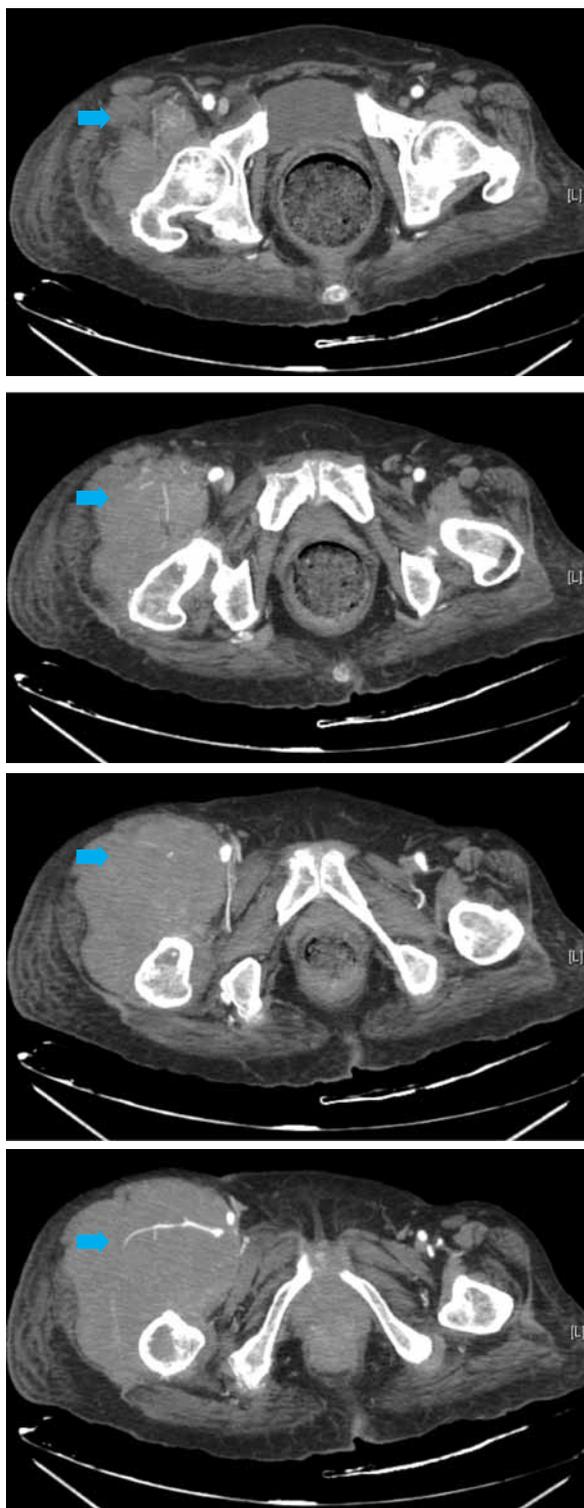


Figura 3. Masa de aproximadamente 30 x 20 x 10 cm, bordes definidos, hiperdensa en relación al plano muscular (capta contraste), hipervascularizada, con áreas de calcificación y sin compromiso de estructuras óseas, localizada a nivel anteroexterno del muslo derecho.

melanoma y los carcinomas indiferenciados de riñón, pulmón, mama y tiroides, así como los linfomas de partes blandas.⁽¹⁾

Los sarcomas primarios son neoplasias mesenquimales raras, constituyen el 0,7% de todas las neoplasias malignas en la población general, con una incidencia anual ajustada para la edad de 30 casos por millón de habitantes. Se describen en todos los grupos etarios, 15% en niños menores de 15 años y 40% en mayores de 55 años. Aproximadamente el 80% de los sarcomas se origina en el tejido blando y el 20%, en el tejido óseo.⁽²⁾

La distribución anatómica de los sarcomas de tejido blando en una serie de 4 508 adultos fue 46% en los muslos, los glúteos y la ingle; 13% en las extremidades superiores; 18% en el tórax; 13% en el retroperitoneo y 9% en la cabeza y el cuello. Adicionalmente a su capacidad para la destrucción y recurrencia local, presentan riesgo sustancial de metástasis a distancia que aumenta con la ausencia de diferenciación.⁽³⁾

Los sarcomas de las extremidades más comunes son el liposarcoma, el histiocitoma fibroso maligno, el sarcoma tenosinovial, el fibrosarcoma y el sarcoma epiteloide. El crecimiento es por extensión directa, infiltra los tejidos y las estructuras adyacentes; por lo general, se extiende a lo largo de los planos tisulares y solo raramente atraviesan la fascia o el hueso. El sitio primario de metástasis de los sarcomas de las extremidades es el pulmón en el 70 a 80% de pacientes.⁽⁴⁾ El compromiso de los ganglios linfáticos es infrecuente, excepto para ciertos tipos histológicos como el rabdomiosarcoma, el sarcoma de células claras y los sarcomas vasculares.⁽⁵⁾ La probabilidad de metástasis a distancia aumenta con el tamaño del tumor, que es del 57% cuando el tumor mide más de 20 cm.⁽⁶⁾

El histiocitoma fibroso maligno se presenta en la radiografía convencional como una masa de tejido blando mayor a 5 cm de diámetro, se localiza a lo largo de la diáfisis de los huesos largos, con calcificación u osificación de la masa detectada en el 5 a 20% de los pacientes, las que pueden ser punteadas, curvilíneas y/o pobremente definidas. La formación ósea heterotópica puede presentarse en la periferia de la masa. El ultrasonido demuestra una masa heterogénea bien definida, que contiene áreas hiperecoicas asociadas con el tumor y áreas hipoecoicas asociadas con necrosis. La tomografía muestra una masa, a nivel de los tejidos blandos, grande y lobulada, con densidad similar a la del músculo, con áreas centrales de atenuación que corresponden a regiones de necrosis o de antigua hemorragia. No se observa atenuación grasa, a diferencia del liposarcoma.⁽⁷⁻⁹⁾



El liposarcoma presenta predilección por el tejido lipogénico del retroperitoneo y las regiones perirenal y mesentérica. El liposarcoma de extremidades se localiza preferentemente en la fosa poplítea, el tercio medio del muslo y el hombro, con predilección por el lado derecho. El ultrasonido de un liposarcoma bien diferenciado usualmente muestra una masa hiperecogénica, muchas veces indistinguible de un lipoma, pero el Doppler revela una mayor vascularidad. Adicionalmente, puede describirse como una masa de ecogenicidad heterogénea con centro hipoecogénico, por la necrosis, cuando el crecimiento tumoral excede el aporte sanguíneo.^(8,10)

Las características tomográficas del liposarcoma incluyen la presencia de una masa sólida, heterogénea (hipo e hiperdensa), infiltrante, acentuada por el contraste, y se describe también como una masa mixta con focos de grasa de baja atenuación o una masa pseudoquística de densidad acuosa. La calcificación es detectable en el 12% de los casos.⁽⁹⁾

Los tumores primarios que con más frecuencia originan metástasis a nivel de los tejidos blandos son el melanoma y los carcinomas. El melanoma que origina metástasis a nivel de los tejidos blandos muestra en la tomografía una o varias masas hipervasculares con alta densidad relativa al músculo.⁽¹¹⁾ Los carcinomas de patrón pleomórfico primitivo de nasofaringe, mama, pulmón, páncreas, riñón, vesícula biliar, timo o tiroides que afectan secundariamente a los tejidos blandos pueden ser difíciles de distinguir de los sarcomas; se presentan como masas superficiales o intramusculares en las que el estudio microscópico requiere de técnicas de inmunohistoquímica para su correcta identificación y separación de un sarcoma verdadero.⁽¹²⁾

El carcinoma de células renales compromete al pulmón, los nódulos linfáticos, el hueso y el hígado. Las metástasis al músculo esquelético se presentan en el 0,6% al 1,1% de los casos, y los sitios más comunes de presentación son el muslo (30%), la extremidad superior (18%), y el hombro (15%). Se presenta como una masa no dolorosa o con leve dolor (24%), de apariencia multinodular y necrosis focal y/o hemorragia.⁽¹³⁾

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de desórdenes linfoproliferativos que se originan en los linfocitos B, T y NK, con una incidencia anual del 5% y 60 000 nuevos casos por año.^(14,15) Los linfomas de células B representan el 80 a 85% de los casos.⁽¹⁶⁾ El subtipo más frecuente del LNH es el linfoma de células B gigantes, que alcanza el 31% de todos los LNH con una incidencia de 7 casos por 100 000 personas en Estados Unidos, y que se incrementa con la edad.^(15,17)

La enfermedad extralinfática y extramedular ocurre hasta en el 40% de los casos. El sitio más común de compromiso es el tracto gastrointestinal; sin embargo, puede comprometer virtualmente cualquier tejido, incluyendo los testículos, los huesos, la piel, las partes blandas y las glándulas salivales, entre otros.⁽¹⁸⁾

Los linfomas que se presentan como una masa a nivel de tejidos blandos, sin evidencia de compromiso ganglionar o de piel, son extremadamente raros.

Una serie de 19 pacientes publicada por la Clínica Mayo encontró que los sitios principales de compromiso son la extremidad inferior (7 casos), la extremidad superior (6 casos), la pared torácica (3 casos), la región glútea (2 casos) y la región subgaleal frontal (1 caso). En esta serie, el estudio inmunohistoquímico reveló 11 casos de linfoma de células grandes B, un caso de células grandes T, dos linfomas de células pequeñas no-hendidadas y cinco linfomas de células B de bajo grado. Los autores concluyeron que los linfomas malignos que son inicialmente diagnosticados a nivel de los tejidos blandos son frecuentemente linfomas de células grandes con fenotipo B.⁽¹⁹⁾

El linfoma de células B de la zona marginal extranodal que se origina en el tejido epitelial (estómago, glándulas salivales, pulmón, intestino y en cualquier órgano) representa el 5% de los LNH y fue originalmente llamado 'pseudolinfoma', debido a su tendencia a permanecer localizado en el tejido de origen. Actualmente es definido como una neoplasia de células B clonales con frecuente recurrencia local y potencial para extensión sistémica y transformación a linfoma de células B de alto grado.

En otra serie de la Clínica Mayo, en un período de 10 años, se encontró que el linfoma extranodal de las extremidades constituyó el 0,11% de todos los linfomas malignos; durante ese período se reportaron ocho casos, cuatro en el muslo, dos en el brazo, uno en el tobillo y uno en la pierna. El escán tomográfico demostró una masa sólida, que captaba contraste y que se localizaba con mayor frecuencia en el muslo, e infiltración de los grupos musculares.⁽²⁰⁾

El caso reportado es extremadamente inusual y corresponde a un linfoma difuso de células B grandes que se presentó como una masa gigante a nivel del muslo derecho.

Agradecimiento

Al doctor Antonio Cheesman Rocca, por su colaboración desinteresada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Randall RL, Hoang BH. Musculoskeletal oncology. In: Skinner HB, editor. *Current Diagnosis & Treatment in Orthopedics*, fourth edition. The McGraw-Hill Companies; 2006. URL disponible en: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2320059>.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4):225-49.
3. Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, Mettlin C, Beart R, Winchester D. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1987;205(4):349-59.
4. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980(153):106-120.
5. Mazeron JJ, Suit HD. Lymph node metastasis in soft tissue sarcoma in an extremity. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(426):129-34.
6. Suit HD, Rosenberg AE, Harmon DC, et al. *Soft Tissue Sarcomas. Treatment of Cancer*, 3rd ed, Price, P, Sikora, K (Eds), Chapman Hall Medical, London. 1995. p.805.
7. Stacy GS. Malignant fibrous histiocytoma, soft tissue. *eMedicine Specialities, Radiology, Musculoskeletal*. Disponible en <http://www.muscle mass thigh/Malignant Fibrous Histiocytoma, Soft Tissue eMedicine Radiology.mht>
8. Panicek DM, Gatsonis C, Rosenthal DI, Seeger LL, Huvos AG, Moore SG, Caudry DJ, Palmer WE, McNeil BJ. CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1997;202(1):237-46.
9. Khan AN. Liposarcoma, Soft tissue. *eMedicine Specialities, Radiology, Musculoskeletal*. URL disponible en: <http://www.muscle mass thigh/Liposarcoma, Soft Tissue eMedicine Radiology.mht>.
10. Verdugo MA. Ultrasonido en el estudio de tumores de partes blandas. *Rev Chil Radiol* 2009;15(1):5-18.
11. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995;181(3):193-201.
12. Issakov J, Flusser G, Kollender Y, Merimsky O, Lifschitz-Mercer B, Meller I. Computed tomography-guided core needle biopsy for bone and soft tissue tumors. *Isr Med Assoc J* 2003;5:28-30.
13. Pompo F, King JJ, Iwenofu OH, Ogilvie CM. High mass in a 73-year-old Man. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1764-1768.
14. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press: Lyon, 2008.
15. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006;107(1):265-76. Epub 2005, Sep 8.
16. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17(12):3835-49.
17. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2780-95.
18. Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation--a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol* 2004;124(2):151-9.
19. Salamao DR, Nascimento AG, Lloyd RV, Chen MG, Habermann TM, Strickler JG. Lymphoma in soft tissue: a clinicopathologic study of 19 cases. *Hum Pathol* 1996;27(3):253-7.
20. Travis WD, Banks PM, Reiman HM. Primary extranodal soft tissue lymphoma of the extremities. *Am J Surg Pathol* 1987;11(5):359-66.

Fecha de recepción: 24-05-10.

Fecha de aprobación: 02-06-10.

Correspondencia a: Dra. Marcela Juárez García
marcelajuarezgarcia@yahoo.es

Redescubriendo a Darwin y su relación con la medicina y la salud pública

Rediscovering to Darwin and his relationship with medicine and public health

Arturo Yglesias-Bedoya¹

“Si tuviera que dar un premio por la idea más simple a alguien que nunca haya tenido, yo lo daría a Darwin, delante de Newton y Einstein y cualquier otro”.

Daniel Dennett⁽¹⁾

En 2009, se celebró los 200 años del nacimiento de Darwin (1809-1882), uno de los grandes iconoclastas de su época. En efecto, Thomas Malthus, Karl Marx y Charles Darwin quizás son los pensadores más grandes del siglo XIX. De los tres, en el siglo XXI, solo queda vigente el pensamiento de Darwin.

Por otro lado, se cumplen los 150 años de la publicación del ‘Origen de las Especies’⁽²⁾ por lo que, en este ensayo, se resalta el desarrollo del pensamiento evolutivo de Darwin y su importancia para la medicina y la salud pública.

Charles Darwin tuvo una idea simple y grande, la más poderosa idea jamás hecha, en su libro publicado el 24 de noviembre de 1859, donde planteó la teoría evolutiva de las especies a través de un proceso de selección natural, adaptación y supervivencia frente a los cambios del medio ambiente físico.⁽³⁾ Esta es la más importante contribución para la ciencia ya que ha cambiado la vía en que el hombre piensa acerca de sí mismo, sus orígenes y la rica diversidad de las formas de vida que comparte en el planeta Tierra.^(4,5)

De la biografía de Darwin se sabe que comenzó a estudiar medicina en Edimburgo⁽⁶⁾ pero los abandonó para devenir en biólogo y, lo más importante, como fundador de la biología evolucionaria moderna. Su espíritu aventurero y de investigador lo llevó a embarcarse en el HMS Beagle durante casi cinco años (1831-1836) y así pasó por el Perú.

¹Médico pediatra. Hospital EsSalud Guillermo Almenara Yrigoyen, Lima.

LA SALUD

Si se acepta que la salud, según la OMS, es “el completo estado de bienestar físico, mental y social y no solo la ausencia de la enfermedad”, la salud es una idea difícil de alcanzar pero al mismo tiempo es motivante. Pero ninguna definición puede hacerlo o abarcar todo, especialmente en una era marcada por el nuevo entendimiento de la enfermedad a niveles molecular, individual y social. La conjunción de lo físico, lo psicológico y lo social en relación con la salud permanece poderosamente relevante en nuestros días pero faltaba su vínculo a la adaptación y la evolución.

En la línea del pensamiento de Darwin, Georges Canguilhem⁽⁷⁾, en 1945, vio a la salud no como una entidad fija, definida estadísticamente o mecánicamente; en lugar de ello, entendió a la salud como la capacidad del organismo de adaptarse a los cambios de nuestro medio ambiente.⁽⁸⁾ Así, la salud varía de individuo a individuo, depende de sus circunstancias para crear nuevas formas de vida para nuevos ambientes. Lo importante en la definición de salud de Canguilhem es que incluye el medio ambiente animado y lo inanimado, tanto como las dimensiones físicas, mentales y sociales de la vida humana.

La salud como capacidad de adaptación⁽⁹⁾ nos ofrece un marco para que la salud pueda ser extendida a dos dimensiones. La primera, los seres humanos no viven o existen en un vacío biológico. La salud humana no puede ser separada de la salud de la biodiversidad de nuestro planeta, el hombre vive en una existencia interdependiente con la totalidad del mundo viviente que

lo rodea. La segunda, el hombre vive en un mundo inanimado, su mundo viviente depende de la interacción saludable con el mundo inanimado. Gracias a las ciencias del cambio climático, se entiende mejor ahora cuán sujeto está el bienestar con la ‘salud’ del sistema de intercambio de energía de la tierra.

Si se toma una idea más simple y modesta de lo que significa la salud tal vez se pueda trascender las complejidades de la enfermedad. Los individuos responden a las amenazas mediante el estrés y otros mecanismos de defensa. El estrés crónico lleva a la aparición de una serie de enfermedades crónicas y ofrece una visión muy práctica de la medicina moderna. Dos enfoques uno antiguo, mediato y otro nuevo, inmediato contribuyen a entender y ampliar nuestra comprensión de la salud y la enfermedad.

LA ENFERMEDAD

Hay que tener en cuenta que “la génesis de la enfermedad supone siempre dos factores: el hombre y el medio”.⁽¹⁰⁾ En la evolución de la civilización la enfermedad ha jugado un rol considerable. Los dos fenómenos diferentes, la salud y la enfermedad, interactúan y a veces se superponen en donde la enfermedad no es otra cosa que la suma total de reacciones del organismo o de partes de él a estímulos anormales de los medios social y físico, causa de casi todas las enfermedades, modificada a su vez por la propia civilización.

El marco que la evolución ofrece es una plataforma para entender el cuerpo y la enfermedad y se basa en el principio fundamental de que todos los rasgos biológicos necesitan dos clases de explicaciones: la proximal y la evolutiva.

La explicación proximal de la enfermedad describe lo que está mal o equivocado en los mecanismos corporales de un individuo afectado por las noxas del medio ambiente físico o social. Las respuestas evolutivas permiten a los individuos protegerse, curarse y recuperarse de las infecciones y lesiones mediante las defensas de sistema inmunológico y la respuesta inflamatoria. La aparición de los signos y síntomas, como el dolor, la fiebre, la tos, los vómitos, la ansiedad, etc., son respuestas de la selección natural, junto a los mecanismos autorregulatorios y las contradefensas. Estas a veces son exageradas y dan lugar a las enfermedades autoinmunes, por ejemplo.

La explicación evolutiva –en lugar de ver los mecanismos causantes inmediatos de la enfermedad– tiene un enfoque completamente diferente. En lugar de explicar

el por qué de la enfermedad en un individuo, dice que todos los humanos, como un colectivo humano, son vulnerables a la enfermedad y desarrollan, frente a las enfermedades infecciosas, la inmunidad del rebaño (*herd immunity*), un principio importante de la salud pública moderna.

Como médicos, se necesita entender la explicación proximal como también la explicación evolutiva de cada enfermedad.

LA SALUD PÚBLICA Y LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

En la visita al puerto del Callao, Darwin se quedó sorprendido de la suciedad de las calles del puerto. Sus expresiones sobre la suciedad del Callao no deberían distar mucho sobre la suciedad de las ciudades inglesas de la era victoriana, azotadas por las epidemias de cólera en la primera mitad del siglo XIX. Se debe recordar que, en Inglaterra, para enfrentar este problema, el Acta de Salud Pública con un enfoque ambientalista recién se firmó en 1849.⁽¹¹⁾

El enfoque ambientalista de salud pública luego fue desplazado por la teoría de los gérmenes. El descubrimiento de los gérmenes como la causa inmediata detrás de la enfermedad sirvió de base para explicar las enfermedades infecciosas y, luego, llevó al descubrimiento de los antibióticos en la primera mitad del siglo XX. Pero los efectos mediatos de largo plazo, del uso de los antibióticos, van a conducir a la evolución de los gérmenes patógenos en términos de un aumento de su virulencia y la aparición de la resistencia bacteriana⁽¹²⁾ y a la subversión del sistema inmune de los individuos.

El caos social, la otra plaga del medio ambiente social que genera enfermedades, fue observado por Darwin en el Perú, razón por la que dejó pronto el país. El caos social imperante en esa época se derivaba de la lucha por el poder de parte de los caudillos militares que gobernaron el Perú durante buena parte del siglo XIX. La formación de los estados-nación en las sociedades poscoloniales de América Latina fue un proceso político complejo que duro más de un siglo y que ahora aún lo vemos en el África poscolonial.

LA SALUD PÚBLICA Y LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

La teoría de la adaptación tiene que ver con la adaptación de los primeros humanos, como recolectores cazadores nómades, a su ambiente y, como ahora afecta a los humanos contemporáneos con su dieta diferente, a una

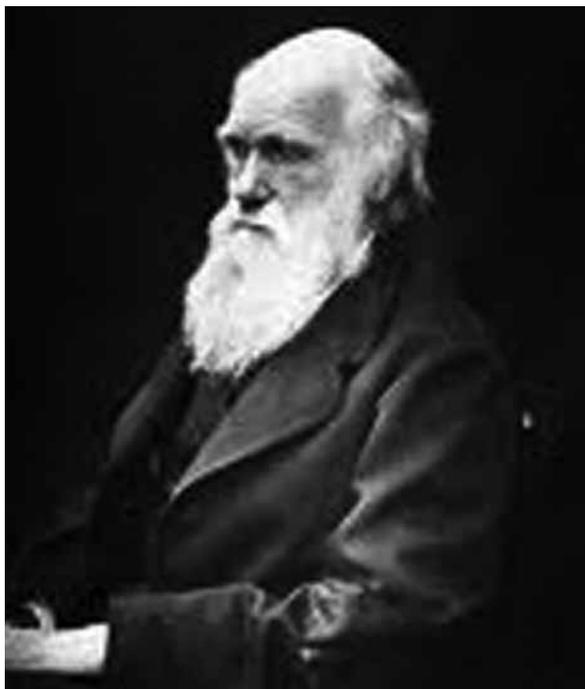


Figura 1. Charles Robert Darwin (12 de febrero de 1809 - 19 de abril de 1882)

mayor esperanza de vida, más higiene y poca actividad física. Estos cambios hacen a los humanos presentes más vulnerables a un número de problemas de salud denominados las 'enfermedades de la civilización' o de la prosperidad.

La epidemia de enfermedades crónicas que agobia a la humanidad en el siglo XXI, ahora más a los pobres que a los ricos, tiene que ver con los estilos de vida insalubres y las políticas públicas no saludables. Las soluciones distales de este conglomerado de enfermedades no infecciosas tienen que ver con la búsqueda de un nuevo equilibrio del hombre con el medio ambiente, con un enfoque de desarrollo sostenido.

LA GENÉTICA Y LA EPIGENÉTICA

Muchos de los principios evolutivos se están enseñando durante la formación médica. La mayoría de médicos aprende los principios generales de la genética de las poblaciones que constituye el fundamento de la medicina evolutiva.

En el hombre, la capacidad de reproducción y la supervivencia están marcadas en sus genes. La genética enseña que un gen es la unidad hereditaria compuesta por ADN y que mediante la transcripción da las órdenes al ARN mensajero que, en la traslación, da lugar a la producción de proteínas.

El irresuelto tema de la adaptación de las especies y el rol del medioambiente en la susceptibilidad y la presentación de la enfermedad y su relación con la genética se plantea en la pregunta ¿cómo la estructura rígida del genoma humano, con su muy eficiente y leal ADN, es capaz de traer cambios evolutivos necesarios en un periodo de tiempo dado? Lo que faltó conocer fue el rol de la epigenética referida a las modificaciones químicas dinámicas que ocurren en el ADN y su subsiguiente asociación con la producción de las proteínas regulares.

La epigenética actuaría como un traductor entre el medio ambiente y la genética. La epigenética tiene un rol central en la aparición del cáncer a nivel de la evolución celular; así, el cáncer no sería sino el resultado de una mezcla de alteraciones genéticas y epigenéticas. El interés por la epigenética en nuestros días no solo proviene de los estudiosos del cáncer sino de quienes estudian la obesidad, la diabetes y las enfermedades autoinmunes.⁽¹⁴⁾

LA MEDICINA EVOLUTIVA

En el campo de la medicina, las ideas centrales de Darwin se plasmaron en la medicina evolutiva que no es sino la aplicación de la moderna teoría evolutiva al entendimiento de la salud y la enfermedad. Esta corriente provee un enfoque científico contemporáneo a los actuales mecanismos explicatorios que dominan las ciencias médicas, particularmente en la educación médica.

El enfoque de la medicina moderna se ha modelado, a sí misma, después de la aplicación de la mecánica física derivada principalmente de la obra de Newton y del desarrollo del pensamiento positivista. Como resultado de este enfoque, el modelo de medicina de nuestros días se basa en la causalidad lineal, así es mecanicista y reduccionista. Este enfoque de la medicina, busca explicar la enfermedad, sus causas, sus síntomas y signos de una manera simple, anatómica o estructural (genes y sus productos) de cambios lineales directos en el cuerpo humano producido por los gérmenes, las sustancias tóxicas y agentes traumáticos.

Randolph Nesse resumió la relevancia en la medicina evolutiva, en la que los rasgos biológicos de la enfermedad necesitan dos clases de explicaciones: las inmediatas o proximales y las evolutivas o dístales.⁽¹⁵⁾ Ambos enfoques no son excluyentes, se necesitan mutuamente y se deberían de complementar para tener una visión integrada de la medicina y una atención a la salud posmoderna.⁽¹⁶⁾

MÁS ALLÁ DE LAS FRONTERAS DE LA BIOLOGÍA

Las ideas y la teoría de Darwin se han transmitido y diseminado a otros campos del conocimiento y han penetrado en otro orden de cosas. La teoría de Darwin puede ser aplicada mucho más allá de la evolución de la vida orgánica. De hecho, se ha intentado aplicar a las organizaciones empresariales que luchan despiadadamente en un mercado cada vez más exigente y competitivo. Pero hay que ser cautos y evitar caer en una vertiente del darwinismo social que justificó la eugenesia y culminó en la obscenidad del hitlerismo. Sin embargo, otra vertiente del darwinismo social está incluida en la categoría de valores no religiosos y está centrada más en la selección natural.⁽¹⁷⁾

Las organizaciones sociales responden a las amenazas y sobreviven si son capaces de entender la cultura y el cambio organizativo. La humanidad ha sobrevivido a las amenazas del medio ambiente físico a través de procesos adaptativos. Para enfrentar el calentamiento global existen dos estrategias; una es de mitigación y la otra es de adaptación. Para el Perú, este es un tema estratégico crucial para su crecimiento económico y desarrollo sostenido si se considera que es un país considerado entre los países que sufrirán el mayor estrés hídrico derivado del calentamiento global.

Darwin escribió que “no es el más fuerte quién sobrevive, ni el más veloz; sino quién más se adelanta”. En esta frase, se remarca la necesidad de tener una visión de futuro que se adelanta a su tiempo. Esa cualidad solo la tiene el género humano, que tiene valores para decidir y relacionarse con sus pares.

El pensamiento de Darwin se complementa con la teoría de los sistemas adaptativos complejos aplicadas a las organizaciones sociales como se ve ahora a los hospitales (microsistema) y los sistemas nacionales de salud (macrosistema). En el diseño y la organización de los sistemas de salud siempre se tendrá que tratar las tensiones entre las necesidades de salud de la población, las expectativas infinitas de los individuos y los recursos finitos de las organizaciones.

El enfoque evolutivo se ha aplicado en la ética. Según la hipótesis de la ética evolutiva, hay valores que no cambian y hay otros valores que cambian y evolucionan, desde las sociedades primitivas hasta las sociedades del presente.⁽¹⁸⁾ Estos cambios no son genéticos, pero son modificados por diferentes procesos sociales. El proceso de la ética social actúa verdaderamente en la dirección opuesta al proceso cósmico, que es la evolución, y que la ciencia médica y el deseo de ayudar a los otros inhiben el proceso de supervivencia de los más aptos y puede beneficiar a todos.

LA ENFERMEDAD DE DARWIN

Muy poco después de su viaje en el HMS (*His/Her Majesty's Ship*) Beagle, Darwin fue abatido por una misteriosa enfermedad. El principal signo de esta enfermedad fueron los vómitos.⁽¹⁹⁾ En su autografía Darwin relata, reiterativamente, sobre el malestar y lo limitante de su enfermedad, sin mencionar el nombre de ella.⁽²⁰⁾ En efecto, después de su retorno, en 1836, y durante cuarenta años, Darwin sufrió de largos períodos de vómitos, dolor abdominal, cefalea, cansancio severo, problemas en la piel y depresión.



Figura 2. Viaje del HMS Beagle.



Se especuló mucho sobre la enfermedad de Darwin. Se mencionó a la enfermedad de Chagas como su enfermedad, la que pudo haber sido adquirida en su recorrido por Sudamérica. Se mencionó también una probable causa psicosomática y cayó dentro de las enfermedades clínicamente no explicadas o de síntomas funcionales crónicos múltiples.⁽²¹⁾

Antes del descubrimiento de los antibióticos, en los años cuarenta del siglo XX, la medicina era poco efectiva y, probablemente, se hacía más daño que bien a los pacientes.⁽²²⁾ En un reciente trabajo que compara los signos y síntomas de la enfermedad con la dieta diaria de Darwin, se menciona que Darwin habría tenido la enfermedad derivada de la intolerancia a la lactosa.⁽²³⁾ Esta enfermedad, que fue descrita en términos generales por Hipócrates hace más de 2 000 años, no fue especificada por la literatura médica sino hasta el siglo XX.

La hidroterapia que recibía Darwin como tratamiento comprendía no solo baños de agua fría sino también la ingestión de grandes cantidades de agua que, probablemente, redujo la ingestión de leche y le producía cierto alivio.

EL HOMBRE ÉTICO

Vista desde una perspectiva más amplia, la obra de Darwin no solo es reconocida por su contribución al conocimiento científico sino también porque se caracterizó de ser una vasta producción literaria.⁽²⁴⁾ Lo central de la obra de Darwin, a quién se puede considerar un hombre ético, es el enfoque científico que antes y ahora choca con las religiones, las ideologías y el poder.⁽²⁰⁾

La historia de la atención a la salud es una permanente tensión entre lo descriptivo (las evidencias) y lo normativo (los valores). Como se señaló antes, hay valores que no cambian y otros valores que sí cambian.⁽¹⁸⁾ Aunque las ideologías están cargadas de valores, las ideologías también pueden colisionar con la ciencia. Pero,

las ideologías en el poder pasan, aunque pueden frenar, por un tiempo el desarrollo científico que contribuye al progreso y el bienestar social de la humanidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dennett DC. Darwin's dangerous idea. New York: Simon & Schuster, 1995.
2. Darwin C. On the origin of species by means of natural selection, 2008
3. Dawkins R. Why Darwin matters. Guardian, February 9, 2008.
4. Pini P et. al. Darwin's gifts. Lancet 2008;372:9656.
5. Yawar A. Darwin and philosophers. In: Darwin's gifts. Lancet 2008;S68-73.
6. Eldredge N. The art of Medicine. What Darwin learned in medical school. Lancet 2009;373:455-6.
7. Canguilhem G. The normal and the pathological. New York: Zone Books, 1991.
8. Horton R. Georges Canguilhem: philosopher of disease. J Roy Soc Med 1995;88:316-319.
9. Editorial. What is health? The ability to adapt. Lancet 2009;373:781.
10. Sigerist H. Civilización y enfermedad. Biblioteca de la Salud Instituto Nacional de Salud/ Fondo de Cultura Económica, 1987.
11. Alderslade R. The Public Health Act of 1848. BMJ 1998;317:54-50.
12. Salman G, Welch M. Antibiotic resistance: adaptative evolution In Darwin's gifts. Lancet 2008:S97-9.
13. Esteller M. Epigenetics in evolution and diseases In Darwin's gifts. Lancet 2008:S90-96.
14. Esteller M. Epigenetic in Cancer. N Engl J Med 2008;(358)11:1148-1159.
15. Nesse RM. Evolution: medicine's most basic science. In Darwin's gifts. Lancet 2008:S21-27.
16. Muir Gray JA. Postmodern medicine. Lancet 1999;354:1550-53.
17. Johnson A, Johnson P. Making sense on medical ethics: A hands-on guide Hodder Arnold, 2006.
18. Calman KC. Evolutionary ethics: can values change. Journal of Medical Ethics 2004;30:366-370.
19. Jones S. Foreword. Darwin's gifts The Lancet, December 2008, S1-4
20. Darwin C. Autobiografía. Grupo Editorial Norma, 2007.
21. Bass C, May S. Chronic multiple functional somatic symptoms. BMJ 2002; 325:323-326.
22. Wooton D. Bad Medicine, Doctors Doing Harm Since Hippocrates. Oxford University Press, 2006.
23. Campbell A, Matthews S. Darwin's illness revealed. Post Med J 2005; 81:248-251.
24. Horton, R. Darwin's writing. In Darwin's gifts. Lancet 2008:S75-9.

Correspondencia a: Dr. Arturo Yglesias Bedoya
arturo_yg@yahoo.es

Fecha de recepción: 31-05-10.

Fecha de aceptación: 15-06-10.

Los artículos enviados a la Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna deben tratar temas relacionados al área biomédico social (clínicos, ciencias básicas y salud pública) en el campo de la Medicina Interna y sus especialidades afines.

Los trabajos deben ser originales e inéditos.

DE LA PRESENTACIÓN

El artículo debe ser presentado mediante una carta dirigida al Editor de la Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna, solicitando la evaluación para ser considerada su publicación. La carta debe incluir el título del trabajo, el nombre completo de los autores, tipo de trabajo y certificar que el artículo no ha sido presentado para evaluación para su publicación ni ha sido publicado en otra revista. La carta deberá ser firmada por uno de los autores.

Se debe adjuntar una declaración jurada firmada por todos los autores (según formato establecido), en la que declaran que el artículo presentado es propiedad intelectual de los autores y que no ha sido publicado, ni presentado para evaluación en otra revista. Además deberán ceder los derechos de autor a la Revista de la SPMI una vez que el artículo sea aceptado para su publicación.

Junto con la carta de presentación deberán entregarse impresos un original y una copia, además la versión electrónica del artículo en disquete o disco compacto.

DEL ARTÍCULO

El artículo deberá pertenecer a una de las siguientes categorías:

- Investigación original.
- Comunicación corta.
- Carta al editor.

El artículo debe estar redactado en idioma español o inglés, impreso en papel bond blanco de medida ISO A4 (210 x 297 mm), en una sola cara, tipo de letra Times New Roman, tamaño de fuente 12 picas, a doble espacio y con márgenes de 25 mm. Las fracciones decimales se deben separar de los números enteros con coma decimal, en vez de punto y los miles y millones deben ser separados por un espacio simple, en vez de comas. Cada parte del artículo deberá empezar en página aparte, numeradas en forma consecutiva. En el caso de citas textuales, el párrafo correspondiente dentro del texto se destacará colocándolo entre comillas y escribiéndolo con letra itálica. Las tablas, gráficos y figuras deben colocarse al final del texto en página aparte con el título correspondiente; no deben ser insertados dentro del texto.

Página del Título

La página del título, deberá contener:

Título del artículo en el idioma original y en inglés, nombre completo del autor o autores, institución donde se realizó el estudio y dirección de la correspondencia.

El nombre del autor o autores debe seguir el siguiente orden: Apellido paterno en mayúsculas, apellido materno en mayúsculas y nombres. Los autores se deben separar por una coma. A continuación del nombre del autor se debe colocar el Título o Grado Académico mayor obtenido y el llamado a la afiliación institución utilizando números arábigos en superíndice.

El nombre de la institución o instituciones a la que tiene afiliación el autor, se debe colocar en párrafo aparte, precedido por el número correspondiente, en superíndice.

En correspondencia, se debe colocar el nombre del autor encargado, dirección, código postal y correo electrónico. Pueden colocar, adicionalmente, el número de teléfono.

Página de Declaración de Financiamiento y de Conflicto de Intereses

En esta página se debe colocar el origen del financiamiento y la declaración de conflicto de intereses de los autores.

En financiamiento, se debe colocar el origen del apoyo económico recibido en forma de subvención, donación de equipos o aporte de medicamentos u otro tipo de apoyo.

En la declaración de conflicto de intereses, se debe señalar los posibles conflictos de interés del autor o autores, sean estos de orden económico, institucional, laboral o personal.

ESQUEMAS DE PRESENTACIÓN

Trabajos o investigaciones originales

Deben ser redactados manteniendo el siguiente orden:

- Página del Título
- Página de Declaración de Financiamiento y de Conflicto de Intereses
- Abstract
- Resumen
- Introducción
- Material y métodos
- Resultados
- Discusión
- Referencias bibliográficas

La extensión total del artículo, incluyendo las referencias bibliográficas no debe ser mayor de 14 páginas en una sola cara.

El *Resumen* y el *Abstract*, se presentarán cada una en hoja aparte, teniendo una extensión máxima de 250 palabras. Deben incluir los siguientes subtítulos: objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones. Al final se deben agregar 3 a 6 *palabras clave* o *keywords*, que ayuden a clasificar el artículo.

Las palabras clave deben ser descriptores en Ciencias de la Salud (DECS), las que pueden ser consultadas en <http://decs.bvs.br/E/decswebe.htm>

El objetivo del estudio debe ser colocado al final de la introducción, en forma clara y concisa.

Los llamados a las referencias bibliográficas se deben colocar entre paréntesis y en estricto orden de aparición.

Se acepta entre tablas y figuras un total de diez.

Comunicaciones cortas

Deben ser redactados manteniendo el siguiente orden:

- Página del título
- Página de Declaración de Financiamiento y de Conflicto de Intereses
- Abstract
- Resumen
- Introducción
- Contenido (Caso o casos clínicos)
- Discusión
- Referencias bibliográficas



La extensión total del artículo, incluyendo las referencias bibliográficas no debe ser mayor de seis páginas en una sola cara.

El Resumen y el Abstract se presentarán cada uno en hoja aparte, teniendo una extensión máxima de 150 palabras. Al final se deben agregar 3 palabras clave o *keywords* que ayuden a clasificar el artículo.

Las *Palabras clave* deben ser Descriptores en Ciencias de la Salud (DECS), las que pueden ser consultadas en <http://decs.bvs.br/E/decswebe.htm>

Los llamados a las referencias bibliográficas se deben colocar entre paréntesis y en orden de aparición. El número máximo de referencias bibliográficas permitidas es de 20.

Se acepta entre tablas y figuras un total de cuatro.

Cartas al editor

Deben ser redactados de acuerdo al siguiente esquema:

- Carta
- Referencias bibliográficas

La extensión total del artículo, incluyendo las referencias bibliográficas no debe ser mayor de seis páginas en una sola cara.

El Resumen y el Abstract se presentarán cada uno en hoja aparte, teniendo una extensión máxima de 150 palabras. Al final se deben agregar 3 palabras clave o *keywords* que ayuden a clasificar el artículo.

Las *Palabras clave* deben ser Descriptores en Ciencias de la Salud (DECS), las que pueden ser consultadas en <http://decs.bvs.br/E/decswebe.htm>

Los llamados a las referencias bibliográficas se deben colocar entre paréntesis y en orden de aparición. El número máximo de referencias bibliográficas permitidas es de 20.

Se acepta entre tablas y figuras un total de cuatro.

Cartas al editor

Deben ser redactados de acuerdo al siguiente esquema:

- Carta
- Referencias bibliográficas

La extensión total del documento tendrá una extensión máxima de dos páginas y se aceptará como máximo dos tablas, gráficos o figuras, en total.

Los llamados a las referencias bibliográficas se deben colocar entre paréntesis y en orden de aparición. El número máximo de referencias bibliográficas permitidas es de 10.

DE LAS TABLAS Y FIGURAS

Las Tablas deben tener un título breve y claro y serán numeradas según el orden que se indica en el texto, por ejemplo Tabla 1.

En el cuerpo de las Tablas no se debe utilizar líneas verticales, solo se colocarán tres líneas horizontales: una debajo del título, otra debajo de los encabezamientos de las columnas y la tercera al final de la Tabla.

Las Figuras (gráficos y fotos) deben ser presentados en formato JPG, TIF o EPS. Si se utiliza escáner, las fotos deben tener una resolución mínima de impresión de 300 dpi a un tamaño de 10 cm en su dimensión menor, de lo contrario se debe adjuntar las fotos o figuras originales.

OTROS DOCUMENTOS

El Comité Editorial se reserva el derecho de publicar otros documentos con el formato de notas históricas, in memoriam, contribuciones especiales, guías, informes, fotografías, etc. siempre que cumplan con los requisitos formales mencionados en esta página.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Las citas de las referencias bibliográficas se deben hacer en orden de aparición consecutiva en el texto e incluirla en la lista correspondiente con información bibliográfica completa al final del documento. Las referencias bibliográficas serán redactadas de acuerdo a las Normas de Vancouver.

Inmediatamente después de citar, parafrasear o utilizar en cualquier forma material ajeno, es preciso referirse a la fuente que aparece en las referencias bibliográficas mediante un número arábigo entre paréntesis en tamaño igual que el texto; ejemplo: (1) o (2,5), sin colocar hipervínculos hacia las referencias bibliográficas. Las llamadas

de cita precedidas de un espacio se colocan antes del punto, coma u otro signo de puntuación.

En la lista de referencias bibliográficas solo se deben incluir las referencias citadas en el texto del artículo. No está permitido la mención de comunicaciones personales, documentos inéditos ni en prensa.

Entre las referencias bibliográficas se deben incluir necesariamente artículos de investigación realizados en el país o en América Latina, salvo que no existan estudios relacionados al tema.

Para ver ejemplos de como redactar las referencias bibliográficas pueden ingresar a: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Ejemplos:

Artículos publicados en revistas

Apellido del autor y/o coautores seguido de las iniciales de los nombres, éstas sin separación entre sí ni puntos. Título del artículo. Nombre o abreviatura de la revista, año, punto y coma, volumen, entre paréntesis el número, dos puntos, número de las páginas.

Garmendia F, Torres J, Tamayo R, Urdanivia E. Aportes al conocimiento de la glicemia de altura. Arch Inst Biol Andina 1972;5(1):51-6.

Opcionalmente en las revistas con paginación consecutiva, se admite la omisión del número de volumen.

Torres J, Castillo O, Woolcott O, Itunizagaz E, Florentini L, Damas I. Insulin sensitivity in high altitude and sea level. Diabetes Res Clin Pract 2000;50:185.

Libros

Autor y/o coautores en igual forma que para los artículos, punto, título del libro, punto, número de edición, punto, ciudad donde se editó, dos puntos, nombre de la Editorial, punto y coma, año de publicación, punto, letra p, punto, y a continuación el número de las páginas consultadas.

Garret H. Estadística en Psicología y Educación. Barcelona: Editorial Paidós Ibérica; 1983. p. 405-406.

Capítulos de libros, folletos o similares

Autor y/o coautores en igual forma que para los artículos. Pueden citarse hasta seis autores, separados por comas; si son más de seis se anotarán los tres primeros y se agregará 'et al.'; los autores deben estar separados entre sí por una coma y se debe colocar un punto al final de la inicial del nombre del último autor y a continuación se citará el título del artículo en el idioma de origen terminando en punto seguido y luego la preposición 'En' seguida de dos puntos y el título del libro (ambos en el idioma de origen), punto seguido, ciudad donde se editó, nombre de la Editorial, año de publicación, punto p punto, y a continuación el número de las páginas consultadas.

Charles G, Guilleminault C. Sleep and neuromuscular diseases. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC. (Editores). Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 833.

Tesis

Autor en igual forma que para los artículos. Título del trabajo, punto seguido, especificar el grado optado, punto seguido. Ciudad y país donde se sustentó, separados por una coma, dos puntos y el nombre completo de la Universidad de procedencia, una coma, el año, punto seguido, luego el número de páginas, seguido de la abreviatura pp.

Velasquez S. Prevalencia de los trastornos electrolíticos y acidobásicos en pacientes adultos hospitalizados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Tesis de Bachiller. Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1995. 34 pp.

Páginas electrónicas

Las páginas electrónicas nombradas en las referencias bibliográficas deben estar acompañadas de la fecha en la cual se tuvo acceso a la misma.

Salvador L. Soporte ventilatorio en los pacientes con ELA. En: <http://neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/neuromuscular-2.html>. (Fecha de acceso: Abril del 2006).

Los artículos pueden entregarse en la oficina de la Sociedad Peruana de Medicina Interna, sito en Av. José Pardo 138, Of. 401, Lima 18; Apartado 18-0818, Lima, Perú. Telefax: 445-5396, Teléfono: 444-5158. E-mail: spmi@terra.com.pe