



Toxicología y seguridad de los alimentos

- Autora: Profesora Asociada María del Carmen Vallejo

Esta primera edición 1993, del Fondo Nacional Universitario (teléfono 244 11 83), presenta un análisis cuidadoso y original sobre un tema de palpitante actualidad y de escasa difusión, cual es la exposición que tienen todas las personas a los agentes tóxicos, ya que en las áreas urbanas el 55% de los alimentos son procesados antes de su distribución. La autora es toxicóloga y ejerce la docencia en el Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, ha escrito varios libros sobre estos temas y en esta ocasión plantea numerosos problemas, riesgos, daños, cuidados y soluciones sobre tan complejos tópicos. El

libro tiene 222 páginas y sus capítulos son: Toxicología general, riesgos sanitarios debidos a los alimentos, enfermedades de origen microbiano transmitidas por los alimentos, trastornos nutricionales, contaminantes ambientales, aditivos alimentarios, los alimentos y la radiactividad, alimentación y cáncer, alergias alimentarias, higiene y seguridad en la industria de alimentos y bebidas. El enfoque de este texto resulta multidisciplinario y de utilidad para estudiantes y profesionales del área de la salud.

Alvaro Rodríguez Gama, M.D.
Editor

Resúmenes de trabajos clínicos • VI Congreso AEXMUN

Criterios de muerte cerebral

- Dr. Carlos E. Peña. M.D., Universidad de Pittsburgh, USA

Los criterios de muerte cerebral recomendados por la Universidad de Harvard en 1968 incluyen coma irreversible, ausencia de movimientos y de respiración, ausencia de reflejos y EEG isoelectrico. Los criterios de la Universidad de Cornell son semejantes aunque están mejor sistematizados y requieren además conocimiento sobre la naturaleza y la duración del coma.

Estos dos grupos de recomendaciones han sido sustituidos por la legislación recomendada por una Comisión Presidencial *ad hoc* (1981). El requerimiento básico es la cesación de todas las funciones del cerebro entero, determinada de la siguiente manera:

A. Función cortical. Coma profundo; EEG y estudios del flujo cerebral sanguíneo pueden ser necesarios.

B. Funciones del tallo cerebral. Los reflejos pupilar, corneano, oculocefálicos, oculoestibular y orofarin-

geo deben estar ausentes. La apnea debe ser demostrada mediante oxigenación pasiva durante 10 minutos.

C. Irreversibilidad. Esta se reconoce cuando la causa del coma es conocida, se excluyen estados de intoxicación, shock, anestesia e hipotermia y la cesación de las funciones persiste por un período apropiado de observación (seis-24 horas).

La legislación colombiana (1989, 1988, 1986, 1979) requiere únicamente la demostración de la pérdida de las funciones del tallo cerebral. Esta debe ser efectuada por dos médicos graduados, uno de los cuales deber ser un neuro-especialista; las observaciones deben ser repetidas seis horas más tarde; los estados de hipotermia o intoxicación deben ser excluidos.

Simposio sobre enfermedades del músculo estriado Avances recientes en enfermedades musculares

- Dr. Carlos E. Peña. M.D., Universidad de Pittsburgh, USA

Distrofina. Esta proteína fue descrita en 1987 (Hoffman, EP, Cell 1987; 51:919), como el produc-

to de un gene localizado en el cromosoma Xp21. Anormalidades en este mismo gene son responsables por las distrofias de tipo Duchenne y Becker.

Dicha proteína tiene una masa molecular de 400K, está localizada en la parte profunda del sarcolema (Zubrzycka. Nature 1988; 332: 446) y se supone que sirva como punto de anclaje para los elementos citoesqueléticos subyacentes. Además del músculo esquelético, se encuentra en el miocardio y en el músculo liso. Puede ser demostrada en extractos tisulares por medio de "immunoblots" ("Western blots"), o en cortes histológicos mediante preparaciones por inmunofluorescencia. Al microscopio se le observa como un anillo que rodea completamente cada fibra muscular. La distrofina está virtualmente ausente (menos del 3% en la distrofia de Duchenne. En el tipo Becker se encuentran anomalías cualitativas en un 80% de los casos y cuantitativas en un bajo porcentaje (Hoffman Neurology 1989; 30: 1011). Los otros síndromes distróficos (facio-escápulo-humeral y de extremidad-cintura) no presentan alteraciones (Arahata, Hoffman. Proc Natl Acad Sci 1989; 86: 7154). La distrofina tiene una gran importancia en la patogénesis, diagnóstico y pronóstico de las distrofias musculares.

Miositis por cuerpos de inclusión. (Adams Trans Am Neurol Assoc 1965; 90: 213. Lotz BP Brain 1989; 112: 727). Presentación Clínica: Semejante a otras polimiositis, pero: CK normal o ligeramente elevada, más frecuente en hombres, refractaria al tratamiento con esteroides. Histopatología: Semejante a otras PM. Además vacuolas "anilladas", inclusiones eosinofílicas en el sarcoplasma. Al ME: inclusiones filamentosas en el sarcoplasma y en el núcleo.

Fasciítis difusa con eosinofilia. (Montsopoulos HM. Am J Med 1980; 68: 701). Clínica: pacientes entre 30-60 años de edad. Edema de las extremidades, induración subcutánea y esclerosis, fiebre moderada, disminución de movimientos articulares, Raynaud, miositis. Fibrosis pulmonar. Eosinofilia (hasta un 50%), hipergamaglobulinemia y eritrosedimentación acelerada. Histopatología, engrosamiento de la fascia profunda con fibrosis e inflamación (linfocitos, histiocitos, eosinófilos).

Síndrome de eosinofilia y mialgia (Seidman R Jnen 1991; 50: 49). Etiopatogénesis: Ingestión de L-triptofano 12 meses. Edad: 34-74 años. Presentación clínica: Mialgias. Debilidad muscular proximal. Hipoestesia en guante o en media. Eosinofilia en la sangre (13-56%). Histopatología: epi y perimiositis con fibrosis. Infiltración por linfocitos (T helper), macrófagos, eosinófilos. epi y perineuritis.

Selección y estudio del candidato a trasplante cardíaco

- Dr. Carlos E. Peña. M.D., Universidad de Pittsburg. USA

Indicaciones para trasplante cardíaco: cardiomiopatía idiopática 50%, cardiomiopatía isquémica 40%, enfermedad valvular 5%, otras 5%. Los criterios primarios para la selección son los siguientes: 1. Insuficiencia cardíaca terminal con pronóstico de supervivencia de seis-12 meses. 2. Edad máxima 65 años. 3. Funciones renal y hepática normales y reversibles. 4. Ausencia de infección activa. 5. Ausencia de infarto pulmonar (ocho semanas). 6. Ausencia de DM dependiente de insulina. 7. Estabilidad psicológica.

Contraindicaciones: 1. Resistencia pulmonar mayor de 6 U Wood. 2. Arterioesclerosis cerebral o periférica significativas. 3. Úlcera péptica activa. 4. Adicción a las drogas. 5. Cardiomiopatía alcohólica y consumo continuo de alcohol. 6. Enfermedad sistémica. 7. Cáncer. 8. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los siguientes procedimientos son efectuados en el candidato: 1. Exámenes paraclínicos: Rx del tórax, ECG, perfil renal, perfil hepático. Determinación de exposición previa a TBC, EBV, toxoplasmosis. 2. Cateterización cardíaca y evaluación hemodinámica. 3. MUGA scan. 4. Ecocardiografía. 5. Pruebas de funcionamiento pulmonar. 6. Biopsia endomiocárdica. 7. Evaluación inmunológica que comprende: grupos sanguíneos A,B,O HLA, anticuerpos linfocitotóxicos preformados.

Evaluación del donante: edad máxima 35-40 años, examen clínico y radiológico del corazón y ECG normales, grupo sanguíneo compatible, peso corporal compatible (10 kg), muerte cerebral. Opcionales: angiografía coronaria, ecocardiografía.

Histopatología de la polimiositis

- Dr. Carlos E. Peña. M.D., Universidad de Pittsburgh. USA

Las alteraciones observadas incluyen necrosis de fibras musculares aisladas, vacuolización sarcoplásmica y variación del tamaño de las fibras. La infiltración inflamatoria está compuesta de linfocitos B y T, macrófagos y, ocasionalmente, plasmocitos. Alteraciones de naturaleza secundaria son la regeneración, indicada por la presencia de un citoplasma basófilo y núcleos vesiculares, fibrosis endomisial y atrofia perifascicular. En los casos de enfermedad sistémica

puede haber infiltración inflamatoria de la dermis y vasculitis muscular o generalizada, con trombosis e infarto visceral consecutivos. Solamente un 50% de los casos presenta el espectro histopatológico completo. En el 15% la biopsia no revela alteraciones significativas.

Patogénesis: en el complejo DM-PM las lesiones se desarrollan mediante un proceso de inmunidad celular en el cual células efectoras T se hacen citotóxicas y se adhieren a las fibras musculares para luego invadirlas, produciendo su necrosis. En la PM aislada es posible que los macrófagos tengan una importancia primaria. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que exista una lisis inicial del sarcolema mediada por anticuerpos específicos, la cual llevaría subsecuentemente a la necrosis sarcoplásmica.

Histopatología de las distrofias musculares

- Dr. Carlos E. Peña. M.D., Universidad de Pittsburgh. USA

Duchenne. Clínica e histopatológicamente la más severa. Las alteraciones más importantes son: necrosis de las fibras musculares, variación del tamaño y división de las fibras y desplazamiento central de los núcleos sarcolémicos.

Otras alteraciones incluyen hipereosinofilia y microdepósitos de calcio en el sarcoplasma. Cambios secundarios son: infiltración por células inflamatorias, regeneración, fibrosis endomisial y redistribución de las fibras de acuerdo con su tipo histoquímico (I, II). Todas las alteraciones mencionadas se consideran como de "tipo miopático". Al microscopio electrónico se encuentran rupturas del sarcolema. La ausencia virtual de distrofina (menos del 3%) se puede comprobar mediante "immunoblots" o inmunocitoquímica.

Becker. Histopatológicamente semejante al tipo Duchenne pero menos severa. La mayoría de los pacientes (aproximadamente 80%) presenta anomalías cualitativas de la distrofina.

Una minoría presenta anomalías cuantitativas (disminución).

Distrofia miotónica. Alteraciones de tipo miopático. Otros cambios prominentes son: masas sarcoplásmicas, fibras anulares y desplazamiento central de los núcleos. Distrofina normal. Atrofia testicular, catarata.

Fascio-escápulo-humeral (Landouzy-Dejerine) y **síndromes de extremidad-cintura** (Erb, Leyden-

Mobius). Alteraciones de tipo miopático. Distrofina normal.

Síndrome de Kearns-Sayre (Oculo-cráneo-somático). Cambios de tipo miopático. "Fibras rojas rasgadas", acumulación subsarcolémica de mitocondrias, anomalías mitocondriales al ME.

Distrofias congénitas (Tipo I, tipo II-Fukuyama). Variación marcada del tamaño de las fibras, fibrosis endomisial severa. En Fukuyama: microgiria y lisencefalia.

Estructura molecular y mecanismo de acción de los receptores de hormonas esteroides

- Dr. Ariel Iván Ruiz Parra, profesor asistente. Coordinador Unidad de Biología de la Reproducción. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Los receptores de progesterona, mineralocorticoides, glucocorticoides, andrógenos, estrógenos, hormonas tiroideas, 1,25 dihidroxivitamina D₃ y ácido retinoico, conforman una "superfamilia", ya que tienen la misma estructura general y presentan alta homología entre algunas secuencias de su estructura molecular. Estos receptores son proteínas que se sintetizan en los microsomas y posteriormente se trasladan al núcleo por un proceso mediado por secuencias específicas de aminoácidos denominadas señales de translocación nuclear. Parecen existir al menos dos de estas secuencias en cada receptor.

Los receptores de glucocorticoides, andrógenos y estrógenos están conformados por una sola unidad proteínica; por el contrario, existen varias isoformas de los receptores de ácido retinoico y de hormonas tiroideas y el receptor de progesterona presenta dos isoformas denominadas A y B. Se ha sugerido que la expresión diferencial de las isoformas en las células blanco, las capacita para controlar simultáneamente la transcripción de diversos genes en respuesta a una sola señal.

El receptor no activado forma complejos heterooligoméricos en asociación con otras proteínas entre las cuales se encuentran la HSP-90, la HSP-70 y una proteína de 59 kDa. No se conoce con exactitud cómo ocurre la activación del receptor pero puede involucrar varios mecanismos: la fosforilación; una modificación alostérica y la separación de la HSP-90. La HSP-90 interactúa con la región C-terminal de los receptores, incapacitándolos para unirse al DNA. *In vitro* la activación del receptor ocurre

después de que se une a la hormona lo cual induce un cambio de conformación, con la separación subsecuente de la HSP-90. La separación de esta proteína permite la unión del complejo hormona-receptor (H-R) al genoma. El cambio de conformación del receptor que ocurre durante la activación da lugar a una estructura de menor tamaño (4S).

En los receptores existen por lo menos tres regiones o "dominios" funcionales: El dominio de unión a la hormona: se encuentra localizado en la región C-terminal de la proteína, en la cual diferencias sutiles en la estructura de la superficie que une al esteroide pueden ser las responsables de la especificidad de la interacción entre la hormona y su receptor. El dominio de unión al esteroide también juega papel en otras funciones tales como: dimerización de los receptores, señales de translocación nuclear, efectos estabilizadores de la unión del complejo H-R con el DNA, y función de activación de la transcripción. El dominio de unión al DNA: está situado en una región ampliamente conservada, localizada en el cuerpo central de la proteína; es rico en cisteínas, lisinas y argininas y se configura formando dos "asas" en cada una de las cuales las cisteínas forman un complejo de coordinación tetraédrica con el zinc que se denominan "dedos de zinc". Estas estructuras tienen la capacidad de unirse a un medio giro de la doble cadena del DNA. El primer "dedo de zinc" juega el papel más importante en la determinación de la especificidad de la interacción con el DNA. La región N-terminal: es hipervariable tanto en el tamaño, como en la composición de aminoácidos. Este dominio podría ser responsable de la interacción con factores específicos de cada tejido y es el dominio inmunogénico.

La familia de genes que codifican para los receptores de hormonas esteroides/tiroideas guarda alta homología. Como ejemplo, el gene que codifica para el receptor de andrógenos en el humano consta de ocho exones (A, B, C, D, E, F, G y H) y seis intrones. El exón A codifica para el dominio N-terminal. Los exones B y C codifican para el primero y el segundo "dedos de zinc". Parte del exón D, los exones E a G y parte del exón H codifican para el dominio de unión al esteroide.

Para activar la transcripción, el receptor activado se une a secuencias específicas del DNA conocidas como elementos de respuesta hormonal (HRE: Hormone Response Elements; SRE: Steroid Response Elements). Los SRE son secuencias de bases relativamente cortas, entre 13 y 15 pb, localizadas por lo regular en las regiones del flanco 5 que regulan al mismo gen (*cis*) y que tienen actividad potenciadora

de la transcripción. Los SRE se componen usualmente de series repetidas de cinco a seis pares de bases, separadas por unos pocos nucleótidos no conservados y dispuestas como mitades invertidas en relación a un eje de simetría; esto es, son secuencias palindrómicas.

Los receptores de esteroides se unen a sus elementos de respuesta como dímeros. Dos receptores se unen a un SRE con mayor afinidad que una sola molécula y dos SRE pueden actuar en cooperación para activar sinérgicamente la transcripción de un gene adyacente. Los receptores activan la transcripción estabilizando el complejo de factores que se unen a la secuencia TATA y que se requieren para que la RNA-polimerasa II inicie la transcripción. Otras secuencias en las regiones N- y C-terminal del receptor, están involucradas también en el proceso de activación de la transcripción. A estas secuencias se les ha denominado Funciones Activadoras de la Transcripción (TAFs) 1 y 2.

Para el caso de la regulación negativa (represión), la interacción del complejo H-R con el DNA interferiría con la unión o acción de otras proteínas transactivadoras cruciales para la expresión génica.

Finalmente respecto al papel de la cromatina, parece que el "represor", el factor responsable de evitar la unión de los factores de transcripción al promotor, puede ser un nucleosoma. La activación génica inducida por las hormonas esteroides podría ocurrir por la remoción o reorganización de este nucleosoma al unirse el receptor activado al SRE.

Tiroideopatías en la vejez

- Eduardo Gaitán, MD, FACP. Profesor de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad de Mississippi y Jefe de la Sección de Endocrinología, VA Medical Center, Jackson, Misissippi.

Durante el proceso de envejecimiento se producen en la glándula tiroides cambios tanto anatómicos como funcionales. Factores propios del huésped (v.g. sexo, étnicos o inmunogenéticos) y ambientales, particularmente la ingesta y/o exposición a yodo, así como posibles interacciones con contaminantes antitiroideos (v.g. PBBs, PAHs, compuestos orgánicos derivados del carbón, etc.) son determinantes importantes de estos cambios tiroideos y desórdenes asociados. Se observa con frecuencia aumento en el peso y nodularidad de la glándula con fibrosis progresiva y grados variados de infiltración linfocitaria. Se presenta muy a menudo disfunción tiroidea entre

la población con edad por encima de 60 años. Entre los individuos de este grupo se observa deficiencia tiroidea con niveles elevados de tirotrópina (TSH) sérica y normales de tiroxina libre (FT_4) en un 6-15% (hipotiroidismo subclínico) y TSH elevada con valores bajos de FT_4 en un 2-4% (hipotiroidismo clínico). El hipotiroidismo es más frecuente en las mujeres que en los hombres (4:1) siendo la tiroiditis autoinmune la causa de dos terceras partes de los casos. La tiroidectomía o tratamiento con yodo radiactivo (RAI), principalmente para enfermedad de Graves, y el uso de medicaciones anti-tiroideas o ricas en yodo, explican el resto. El hipertiroidismo se presenta en 0.5-2.5% de la población de mayor edad, siendo el bocio tóxico nodular el responsable en el 70% de los casos. La morbilidad y mortalidad de estas condiciones es alta, si se dejan sin tratar, dando como resultado problemas de salud y socio-económicos importantes. Por el contrario, el diagnóstico precoz utilizando las pruebas específicas y altamente sensitivas con que se cuenta actualmente, seguido de un tratamiento adecuado y cuidadoso, producirá un mejoramiento dramático en la calidad de vida de los pacientes mayores.

Función tiroidea en pacientes eutiroides con enfermedad no tiroidea **“Síndrome del paciente eutiroides”**

- Eduardo Gaitán, MD. FACP

En pacientes eutiroides con enfermedad no tiroidea (NTI), son frecuentes las alteraciones en los valores de función tiroidea. En la evaluación de la función de la glándula en la enfermedad no tiroidea, el médico debe reconocer y comprender la naturaleza no específica de estos cambios. La tiroxina (T_4) que es la hormona primordial secretada por la tiroides, sufre en los tejidos periféricos monodeiodinación de los anillos externo e interno por el Tipo I 5'- y 5-deiodinasa, para formar la hormona activa triyodotironina (T_3), y la biológicamente inactiva T_3 reversa (rT_3), respectivamente. La anomalía más frecuente en las pruebas de función tiroidea durante enfermedad no tiroidea, es el “síndrome de T_3 baja”, caracterizado por T_3 -total (T_3) y T_3 -libre (FT_3) séricas bajas y T_4 normal, en un paciente clínicamente eutiroides. Los niveles de TSH se encuentran normales o ligeramente elevados y la rT_3 está aumentada. El síndrome de T_3 baja se observa en cualquier enfermedad sistémica de intensidad moderada a severa (v.g. enfermedades agudas o crónicas, cirugía, quemaduras), ayuno prolongado y ciertas drogas (v.g. dexametasona, amiodarona, propranolol, PTU,

agentes colecistográficos). Por lo tanto, la T_3 sérica baja no es confiable como índice de hipotiroidismo. Una segunda alteración en pacientes eutiroides la constituye el “síndrome de T_3 y T_4 bajas” que se presenta en pacientes severamente afectados por una gran variedad de enfermedades sistémicas. Los niveles bajos de hormona tiroidea (TH) son debidos a disminución en el acoplamiento plasmático de T_4 y T_3 , subsecuente a niveles bajos de proteínas de acoplamiento (TBG, albúmina, TBPA) y a la presencia de un inhibidor del acoplamiento de TH en la circulación. Una T_4 baja en NTI señala un pronóstico grave. T_4 menor de 3 $\mu\text{g/dL}$, por ejemplo, corresponde a un 80% de mortalidad. Durante la fase de recuperación de enfermedad no tiroidea se observa también con frecuencia elevación leve de los niveles de TSH. Una tercera alteración es el “síndrome de T_4 elevada” en hepatitis viral aguda y activa crónica, porfiria aguda intermitente, enfermedad psiquiátrica en los viejos y por medios yodados radiográficos de contraste. La elevación de la T_4 se atribuye a un aumento transitorio en niveles de TBG, una disminución en el índice metabólico de depuración de T_4 , o a una combinación de estos factores. Al calcular el índice de tiroxina-libre (FT_4I), usualmente se obtiene una cifra normal de T_4 -libre, lo cual, en presencia de nivel normal de TSH, indica estado eutiroides. Sin embargo, ocasionalmente, se observan en pacientes gravemente enfermos, TSH baja y respuesta subnormal a TRH, secundarias a función hipotálamo-hipofisiaria alterada. La mayoría de los médicos está de acuerdo en que el reemplazo con hormona tiroidea no está indicado en ninguna de las situaciones descritas, especialmente teniendo en cuenta que el acoplamiento de T_3 a nivel del receptor nuclear está también marcadamente disminuido. Finalmente, la Asociación Americana de Tiroideas (ATA) recomienda no ordenar pruebas tiroideas en pacientes hospitalizados a menos que exista sospecha clínica de disfunción tiroidea.

Hipertensión arterial y endotelio

- Roberto D'Achiardi, MD. FACP. Profesor de Medicina Interna, Facultad de Medicina Universidad Javeriana, Jefe del Servicio de Nefrología Hospital de San Ignacio y Clínica Shaio.

El papel del endotelio en la regulación de la homeostasis y el control del tono y la fisiología de las células del músculo liso vascular sólo ha sido motivo de investigación desde hace pocos años. A partir de 1976 con el descubrimiento de la prostaciclina (PG12) por Moncada y con base en los trabajos originales de Fruchgott y Zawadzki en 1980 en los

cuales describieron que la relajación inducida por acetilcolina (ACh) en arterias aisladas de conejo se presentaba solamente en presencia de un endotelio íntegro, se generaron múltiples investigaciones científicas.

Un balance adecuado entre la acción de los factores relajantes como la PG12 y el factor relajante derivado del endotelio (FRDE) u óxido nítrico (mediador final de la respuesta vasodilatadora a ACh, histamina, bradiquininas, ciertas hormonas y nucleótidos plaquetarios) y de los péptidos vasoconstrictores como son los factores constrictores derivados del endotelio que incluyen: iones superóxido, angiotensina II local y sistémica, tromboxano A2 (TxA2), prostaglandina H2 (PGH2) y la endotelina (ET), especialmente la ET1 (liberada por el endotelio como resultado de estímulos vasoconstrictores hormonales o físicos) permite mantener un tono vascular normal. Cuando dicho equilibrio se rompe como parece suceder en la hipertensión arterial (HTA) y en otras enfermedades cardiovasculares, se presenta disminución de la capacidad del endotelio para liberar FRDE y/o incremento en la producción de factores constrictores como PGH2 y ET, generando un desbalance que favorece el aumento de la resistencia periférica.

Hacemos mención especial a la endotelina, un péptido descubierto y aislado por Yanagisawa en 1988, dado que ha reemplazado a la angiotensina II como el vasoconstrictor más potente existente en el organismo. Contiene 21 aminoácidos y hay tres tipos estructural y farmacológicamente diferentes en los humanos y otras especies de mamíferos denominados ET1, ET2 y ET3. La ET1 es la única ET sintetizada por las células endoteliales, la ET2 parece proceder del riñón sin conocerse dónde se produce y la ET3 se ha asociado principalmente con el tejido nervioso. Su papel en la producción de HTA es muy importante.

El endotelio es el órgano blanco más obvio de la presión arterial elevada. Las células endoteliales censan las fuerzas físicas tales como el flujo sanguíneo y alínean el eje mayor de su cuerpo celular siguiendo esta dirección. Estas fuerzas físicas (estrés tangencial, estiramiento y presión) inducen cambios funcionales de las células y es así como en la HTA, pueden presentarse diversos cambios morfológicos en la capa íntima de las arterias como aumento del retículo endoplásmico, las mitocondrias, el aparato de Golgi y del número de haces de microfilamentos de actina. Durante las fases tempranas de la HTA se puede notar expansión focal del espacio subendotelial por acumulación del

colágeno, que se hace más pronunciado a medida que la hipertensión progresa.

A su vez, las modificaciones en sustancias producidas por el endotelio favorecen la HTA. La acción del FRDE está disminuida en modelos experimentales de HTA y en estudios en humanos con HTA esencial; la capacidad de la ACh de dilatar la arteria braquial está disminuida, aparentemente por una función endotelial reducida. En HTA inducida por sal la reducción en la relajación del endotelio depende de una combinación de liberación disminuida del FRDE y de una menor sensibilidad del músculo liso a su acción. En la rata espontáneamente hipertensa sucede lo mismo como respuesta a la liberación de un factor constrictor derivado del endotelio, que requiere la activación de la ciclooxigenasa y que podría ser la PGH2.

La HTA no es la única condición asociada a una mayor contracción dependiente del endotelio. El envejecimiento también la promueve. Bajo condiciones fisiológicas el endotelio juega un papel protector en la circulación al liberar sustancias que inhiben la contracción y la activación plaquetaria. A medida que el ser humano envejece se hace hipertenso, hipelipidémico y eventualmente desarrolla aterosclerosis; el papel de los mecanismos protectores parece disminuir y los factores contráctiles entran a predominar, casi como si el endotelio sirviera como el blanco y promotor o común denominador de las enfermedades cardiovasculares.

Hipertensión renovascular

- José María Mora, MD, FACP, Especialista Servicio de Nefrología Hospital de San Ignacio, Profesor titular, Universidad Javeriana, Santafé de Bogotá

La hipertensión arterial (HTA) secundaria corresponde a menos del 10% de los casos, teniendo la renovascular una prevalencia entre 0.5 y 5%. Si se toma la población con HTA severa, acelerada y maligna podría llegar a un 30%. Son múltiples las causas de HTA renovascular, pero 90 a 95% de ellas corresponden a arterioesclerosis en hombres mayores de 50 o displasia fibromuscular en mujeres menores de 40 años (Tabla 1).

La arterioesclerosis causa el 60% de los casos de estenosis de la arteria renal y su aparición se favorece por la presencia de hiperlipidemia, diabetes mellitus o tabaquismo; la displasia fibromuscular corresponde al 35% de los casos y la más frecuente es la fibroplasia medial en mujeres jóvenes.

Tabla 1. Hallazgos en hipertensión renovascular.

Tipo de lesión	Incid. %	Edad	Localización en la arteria	Progresión
Arterioesclerosis	60	>50	Proximal (2 cm)	50% a oclusión total
Fibroplasia íntima	4-5	niños	Parte media o bifurcación	Mayoría, trombosis/disección
Fibroplasia medial	30	25-50	Distal o bifurcación	33% rara trombosis/disección
Fibroplasia perimedial	4-5	15-30	Parte media o distal.	Mayoría trombosis/disección
Hiperplasia Fibromuscular	<1	niños	Parte media o bifurcación	Mayoría

La HTA se genera por disminución de la perfusión renal que ocasiona liberación de renina, con incremento de los niveles de angiotensina II que resulta en vasoconstricción e HTA y de aldosterona que lleva a retención de sodio y agua.

Existe una serie de criterios clínicos (Tabla 2) que sugieren el diagnóstico de HTA renovascular y se deben buscar en cada caso.

Tabla 2. Hallazgos clínicos de HTA renovascular

1. HTA moderada y severa en personas < 30 años
2. HTA bien controlada que se hace de difícil manejo.
3. HTA de inicio súbito a cualquier edad.
4. HTA severa en niños o en > 50 años
5. HTA acelerada o maligna
6. HTA Presencia de soplo continuo intraabdominal, subcostal o en flancos.
7. Riñón contraído unilateral
8. Deterioro de función renal espontáneo o inducido por inhibidores de ECA
9. Pacientes con enfermedad arterial oclusiva severa (carotídea, coronaria, periférica).
10. Mala respuesta a terapia farmacológica adecuada.

Además de los exámenes rutinarios para estudio de HTA, se solicita el renograma, método no invasivo, seguro y de bajo costo, que se debe realizar previa

administración de un inhibidor de la ECA con lo cual se demuestra alteración de la curva y deterioro de la filtración glomerular del riñón afectado, la cual se comparará contra una imagen basal obtenida posteriormente.

El ultrasonido con Doppler para determinar el flujo sanguíneo es un procedimiento útil y la resonancia nuclear magnética es muy promisoría, siendo la arteriografía el método diagnóstico definitivo. La medición renina en las venas renales es útil puesto que la relación mayor de 1:1.5 del riñón sano/enfermo, se ha relacionado con una mejor respuesta al tratamiento quirúrgico.

La tendencia actual en el manejo es realizar tratamiento curativo con angioplastia transluminal percutánea (ATP) o revascularización quirúrgica, esta última se prefiere en casos de etiología arterioesclerótica. La ATP cada día toma más fuerza y es útil en displasia fibromuscular y en ciertos casos arterioescleróticos.

La terapia farmacológica es necesaria en el control inicial de la HTA antes de su manejo invasivo o en quienes no responden al mismo; se pueden usar betabloqueadores e inhibidores de la ECA, estos últimos están contraindicados en pacientes con estenosis bilateral de arteria renal, estenosis de arteria en riñón único o con daño severo del contralateral, así como en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa, por el riesgo de precipitar o agravar la falla renal. Finalmente se usan en quienes no se puede ofrecer otra terapia.