Medicina Interna
de México
volumen 18, número 4 julio-agosto, 2002

ÍNDICE

163 **EDITORIAL**
Manuel Ramiro H.

ARTÍCULOS ORIGINALES

165 **Carcinoma diferenciado de la tiroides: análisis de 275 casos**
Héctor Acosta Mondragón, Héctor Gurrola Machuca, Jorge Ramírez Heredia, Rolando Ocampo LeRoyal

173 **Estudio multicéntrico para evaluar el uso de gatifloxacina en infecciones de vías urinarias y pielonefritis**
Julio Granados Arriola

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

178 **Amiloidosis**
Carolina Sigala Rodríguez, Haiko Nellen-Hummel, José Rodríguez Miranda, José Halabe Cherem

184 **Mecanismos del daño tisular causado por hiperglucemia. Modelos actuales**
José María Remes-Troche, Judith Meza-Junco, Aldo Montaño Loza

195 **Manejo de la hipertensión arterial en el paciente con diabetes mellitus. La evidencia a raíz de los grandes ensayos clínicos**
Alberto Francisco Rubio Guerra, José Juan Lozano Nuevo, Germán Vargas Ayala, Leticia Rodríguez López, Harisbe Garrido Pérez

ARTÍCULO DE OPINIÓN

200 **Motivación para aprender**
Eugenio L. Flamand, Pilar Arellano Mejía

TENDENCIAS DE LA PRÁCTICA DE LA MEDICINA INTERNA

202 **Las enfermedades crónicas**
Alberto Lifshitz

CASOS CLÍNICOS

204 **Valvulopatía reumática aórtica aislada. Modalidad de caso clínico y revisión bibliográfica**
Hiram Chacón Moscoso, Gabriela Trujillo Palacios, José Hugo Solís Cundapi, José Luis Domínguez Narváez

208 **Linfoma primario de testículo. Comunicación de un caso**
María Leticia Santos Vázquez, Hugo Roberto

INDEX

163 **EDITORIAL**
Manuel Ramiro H.

ORIGINAL ARTICLES

165 **Well-differentiated thyroid carcinomas: an analysis of 275 cases**
Héctor Acosta Mondragón, Héctor Gurrola Machuca, Jorge Ramírez Heredia, Rolando Ocampo LeRoyal

173 **Multicenter study for assessing the use of gatifloxacin in urinary tract infections and pyelonephritis**
Julio Granados Arriola

REVIEW ARTICLES

178 **Amyloidosis**
Carolina Sigala Rodríguez, Haiko Nellen-Hummel, José Rodríguez Miranda, José Halabe Cherem

184 **Mechanisms of tissue damage due to hyperglycemia. Current models**
José María Remes-Troche, Judith Meza-Junco, Aldo Montaño Loza

195 **Management of high blood pressure in patients with diabetes mellitus. Evidence from the great clinical trials**
Alberto Francisco Rubio Guerra, José Juan Lozano Nuevo, Germán Vargas Ayala, Leticia Rodríguez López, Harisbe Garrido Pérez

OPINION ARTICLE

200 **Motivation for learning**
Eugenio L. Flamand, Pilar Arellano Mejía

TENDENCIES OF THE INTERNAL MEDICINE PRACTICE

202 **Chronic diseases**
Alberto Lifshitz

CLINICAL CASES

204 **Isolated aortic rheumatic valve disease. A report of a case and literature review**
Hiram Chacón Moscoso, Gabriela Trujillo Palacios, José Hugo Solís Cundapi, José Luis Domínguez Narváez

208 **Primary lymphoma of the testis. A report of a case**
María Leticia Santos Vázquez, Hugo Roberto

Molina Cárdenas, Martha Lilia Tena Suck, Eva Miriam Alba Laguna, Manuel Gabriel Romo Sánchez, Saúl Octavio García Cervantes

211 **RINCÓN DEL INTERNISTA**

Molina Cárdenas, Martha Lilia Tena Suck, Eva Miriam Alba Laguna, Manuel Gabriel Romo Sánchez, Saúl Octavio García Cervantes

211 **THE INTERNIST´S CORNER**

Medicina Interna de México

2002;18(4):163-4

En la conferencia inaugural del XXVII Curso Internacional de Medicina Interna, el Dr. Ruy Pérez Tamayo se refirió, en forma verdaderamente magistral, a la ética médica,[1] independientemente que pudo suscitar polémica en algunos aspectos, volvió a referirse a ella como uno de los compromisos ineludibles del médico, la enseñanza y la investigación. El Dr. Pérez Tamayo siempre se refiere a la enseñanza y la investigación como uno de los compromisos éticos del médico, menciona que el compromiso de enseñanza incluye al paciente, a sus familiares y a las generaciones de futuros médicos, así como a los compañeros que laboran en el entorno. El compromiso con la investigación es otra obligación ética que debe siempre intentarse cumplir, lo que puede lograrse a diferentes niveles y desde distintos puntos de acción.

Hace poco apareció en la revista de Patología un escrito del Dr. González Crussí,[2] quien con su conocida capacidad de escritor y ensayista diserta sobre la no neutralidad de la ciencia, menciona que la ciencia, al crear tecnología, siempre conduce a cambios en la vida del hombre independientemente de las motivaciones de la ciencia, siempre concluye en cambios que conducen a modificaciones, inclusive biológicas del hombre. Con su enorme conocimiento e ingenio, utilizando diversos ejemplos, concluye que la ciencia siempre nos modifica y no siempre de manera positiva.

También hace muy poco apareció un libro de Javier Echeverría que se llama *Ciencia y Valores*,[3] título que podría ser paradójico, toda vez que al ser la ciencia neutral no contiene valores o éstos no la modifican. Se trata de un libro muy interesante porque para empezar se plantea como meta "transformar la actividad científico-tecnológica", analiza cómo la actividad científica se encuentra impregnada de intereses o valores económicos, sociales, morales, inclusive militares y religiosos y no sólo ya de los epistemológicos tradicionales. Echeverría plantea la necesidad de que en el desarrollo y planeación de la ciencia intervengan diversos profesionales y que no sólo los investigadores deben hacerlo, en opinión del autor, también deben hacerlo los filósofos, los economistas, los profesionales de la ecología y un largo etcétera. Porque siendo la ciencia una gran modificadora de la vida y de su calidad, debe planearse profundamente, para no sólo obtener los mejores resultados cuantitativos sino cualitativos. Es un libro sumamente interesante, difícil de resumir en un párrafo, que es importante leer como reflexión ante la ciencia, su filosofía y los valores éticos que se requieren para su ejercicio.

Con estas tres citas hago una reflexión acerca del papel del médico en la investigación y su compromiso para participar en ella. No cabe duda que la participación del médico es indispensable en la generación de conocimientos sobre las manifestaciones que la enfermedad causa, lo mismo que en las modificaciones que ocasionan las medidas terapéuticas sobre la evolución natural de la enfermedad. Sólo el médico dedicado al cuidado de enfermos es capaz de generar conocimiento acerca de estos aspectos. También podría hacerlo sobre la fisiopatología, etiología, epidemiología y otros aspectos, pero aquí ha cedido campo en aras de otros profesionales de las ciencias biológicas. La participación del médico es fundamental en la llamada Investigación Clínica, muy en boga en la actualidad y que más bien debería llamarse Investigación Farmacológica o Terapéutica. Sólo el médico a cargo del cuidado de pacientes puede participar en el desarrollo de investigación en búsqueda de modificaciones del padecimiento a través de la aplicación de diferentes medidas terapéuticas.

La industria farmacéutica invierte grandes cifras en proyectos de investigación para la evaluación final, sobre el paciente, de sus investigaciones básicas. Insisto que es indispensable la participación del médico, pero ésta no debe reducirse a la evaluación del resultado de un fármaco sobre un padecimiento, sin el conocimiento farmacológico profundo, sin el análisis claro del proyecto, sin la evaluación precisa de posibles complicaciones, sin participar claramente en el proyecto de investigación. Con frecuencia la partici-

pación del médico se reduce a la administración de un producto y el llenado cuidadoso, a veces exageradamente escrupuloso, de diversos formularios sin haber intervenido claramente en el proyecto. Con la creación de empresas dedicadas a la investigación clínica, la participación del médico puede ser sólo parcial, en una parte del proyecto o con sólo una fracción de los pacientes y al final es factible que no conozca el resultado de la investigación, especialmente si ésta resulta negativa a los intereses de la empresa, porque es muy posible que no se publiquen y que los resultados no se den a conocer. Es probable que no participe en el análisis de los resultados y que tampoco lo haga en la elaboración de la publicación.

La participación del médico no debe hacerse con fines exclusivamente utilitarios, toda vez que en términos generales las retribuciones que se hacen al médico son insuficientes frente a la importancia de su participación. Es necesario que el médico enfrente el reto de este tipo de investigación pero que lo haga de una manera más integral, participando en la planeación, elaboración, desarrollo, análisis y publicación de la investigación. Es muy probable que de otra forma la participación no enriquezca la práctica del médico, que es uno de los grandes valores secundarios de la investigación y quizá, para el médico a cargo de pacientes, la más importante.

Manuel Ramiro H.
Editor

REFERENCIAS

1. Pérez Tamayo R. El médico y la muerte. Conferencia inaugural, XXVII Curso Internacional de Medicina Interna. Asociación de Medicina Interna de México. México. 27 de Agosto de 2002.
2. González Crussí F. Prometeo encadenado, o la biología de la reproducción. Patología (Mex) 2002;40:71-80.
3. Echeverría J. Ciencia y Valores. Barcelona: Destino, 2002.

Med Int Mex 2002;18(4):165-72

Artículo original

Carcinoma diferenciado de la tiroides: análisis de 275 casos

Héctor Acosta Mondragón, Héctor Gurrola Machuca,* Jorge Ramírez Heredia,* Rolando Ocampo LeRoyal***

Resumen

Antecedentes: los carcinomas de la tiroides representan 2.2% de todos los cánceres en nuestro país.

Objetivo: analizar las características de los casos de carcinoma diferenciado de la tiroides recibidos en la consulta externa del servicio de cirugía oncológica del CMN 20 de Noviembre.

Material y métodos: se estudiaron 275 casos con carcinoma de tiroides bien diferenciado. Los pacientes fueron divididos en grupos de alto y bajo riesgo, según los criterios de AMES, de acuerdo con su edad y género. Se analizaron las complicaciones del tratamiento, las recurrencias, el manejo y su resultado y el estado al final del estudio, con curva de supervivencia.

Resultados: se encontraron 234 (85.09%) carcinomas papilares, 36 (13.09%) foliculares y cinco (1.8%) de células de Hürthle. La media ponderada de seguimiento fue de 14.5 años. Todos los casos se manejaron con tiroidectomía total y dosis ablativa de I131 o teleterapia en el cuello con residual macroscópico, si eran graves (excepto dos casos en los que había lesiones de 1 cm y otro en el que se realizó una tumorectomía en una lesión de alto grado). Las curvas de supervivencia fueron: bajo riesgo 90% a 30 años, alto riesgo 42% a 30 años.

Conclusiones: en la actualidad, dividir a los pacientes con carcinoma bien diferenciado de tiroides por grupos de riesgo se considera un factor preponderante para decidir el tipo de tratamiento que se proporcionará, aunque no todos los estudiosos del tema coinciden con este criterio.

Palabras clave: carcinoma bien diferenciado de tiroides, tratamiento, resultados.

Abstract

Background: Thyroid carcinomas account for 2.2% of all cancers in Mexico.

Objective: To assess characteristics of cases of well-differentiated thyroid carcinomas attended at Surgical Oncology Service of CMN 20 de Noviembre.

Material and methods: 275 cases were studied with well-differentiated thyroid carcinoma. Patients were divided into high- and low-risk groups according to the criteria of AMES. Their distribution by age and gender was assessed. The complications of the process, the recurrences that they presented, their management and the end results of this and their condition at the end of the study with survival (Kaplan Meier) were analyzed.

Results: 234 (85.09%) patients with papillary carcinoma, 36 (13.09%) follicular and 5 (1.8%) Hürthle cell carcinoma. Mean follow-up was of 14.5 years. All the cases were treated –primary– with total thyroidectomy and ablative dose of I131 o teletherapy in high risk and macroscopic remaining (except 2 cases with tumor of 1 cm and one debulk in a high grade lesion). Survival curves were: low risk 90% to 30 years, high risk 42% to 30 years.

Conclusions: Nowadays, dividing patients with well-differentiated thyroid carcinoma by risk-groups is considered a preponderant factor to decide the type of treatment that will be given to the patient, although there are authors who disagree with this.

Key words: well-differentiated thyroid carcinoma, treatment, end results.

Introducción

Los carcinomas de tiroides representan 2.2% de todos los cánceres en México.[1] En nuestro hospital, es el carcinoma más frecuente que se atiende en la sección de cabeza y cuello. Cuando mencionamos neoplasias bien diferenciadas, nos referimos al carcinoma papilar y al folicular, los que comprenden 90% de todos los cánceres de tiroides.[2]

Material y método

Se revisaron los expedientes de 275 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides que acudieron a la consulta ex-

* Oncología Quirúrgica.
** Ex jefe de Oncología.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Héctor Acosta M. Servicio de Oncología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Félix Cuevas y Coyoacán, México, DF, 03100.
Recibido: abril, 2002. Aceptado: mayo, 2002.

terna del servicio de cirugía oncológica (sección cabeza y cuello) del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, durante 1990 al 2000 y se incluyeron:

a. Los tratados en el lapso señalado.

b. Los inicialmente manejados fuera del servicio.

c. Los que se encontraban en vigilancia en el periodo de referencia.

Los pacientes se dividieron en grupos de alto y bajo riesgo, según Cady y Rossi (cuadro 1).[3] Se analizaron datos como: sexo, edad, tipo de cirugía y complicaciones, manejo no quirúrgico, tratamiento de las recurrencias, resultados de las diferentes terapéuticas y las curvas de supervivencia global y de cada subgrupo. El carcinoma de Hürthle, variedad folicular con diferente biología, se estudió en el grupo de alto riesgo.

Resultados

El promedio de edad fue de 49.51 años (10 a 87 años de edad), 245 (88.76%) fueron del sexo femenino y 30 (10.87%) del masculino. Se encontraron 234 (84.09%) carcinomas papilares, 36 (13.09%) foliculares y cinco (1.8%) de células de Hürthle. La media ponderada del periodo de observación fue de 14.5 años. El hipoparatiroidismo definitivo fue de 11.9% y hubo lesión del nervio recurrente en 3.8% de los casos.

La división por sexo y grupos de riesgo se muestra en el cuadro 2.

Tratamientos y resultados de los tumores de bajo riesgo

Papilares: 147 casos

Ningún carcinoma papilar persistió con el tratamiento inicial y su manejo fue: control, 147; persistencia, 0 (cuadro 3).

Cuadro 2. Distribución por sexo y grupos de riesgo

Total: 275 casos	*Hombres*	*Mujeres*
Alto riesgo	12	90
Bajo riesgo	21	152

Cuadro 3. Tratamiento del carcinoma papilar de bajo riesgo

	Casos	*Control*	*Persistencia*	*Teleterapia*	*I131*
Hemitiroidectomía	2	2	0	0	0
TT	122	122	0	0	122
TT + DRC	17	17	0	0	16
TT + DRC bilateral	6	6	0	0	5

I131: yodo radiactivo; TT: tiroidectomía total; DRC: disección radical de cuello.

De los 147 casos de este tipo de carcinoma, 51 recurrieron una vez; 21, dos veces; siete, tres veces y dos, cuatro ocasiones; es decir, se cuantificaron 81 recurrencias. Para este grupo se usó, fundamentalmente, el I131 en 65 recaídas (como procedimiento único), en 11 se realizaron disecciones radicales de cuello y en el resto se aplicaron diversos tratamientos (cuadro 4). En el cuadro 5 se muestra el estado actual de los pacientes.

Carcinoma folicular: 26 casos

El control fue de 26 y la persistencia de 0 (cuadro 6).

Durante su seguimiento recurrieron locorregionalmente 13 casos hasta en cuatro ocasiones. Casi todos se trataron con I131 y con cirugía sobre los ganglios del cuello. Las combinaciones de manejo y otros tratamientos los podemos ver en el cuadro 7. En el cuadro 8 se muestra el estado actual de los casos.

Cuadro 1. Grupos de riesgo AMES (carcinoma de tiroides papilar o folicular) 1988

Bajo riesgo	*Alto riesgo*
A. Todos los pacientes, hombres < 41 años, mujeres < 51 años, sin metástasis a distancia	A. Todos los pacientes con metástasis a distancia
B. Todos los pacientes de mayor edad con: 1. Carcinoma papilar intratiroideo o carcinoma folicular con invasión capsular menor 2. Tumor primario < 5 cm 3. Sin metástasis a distancia	B. Todos los pacientes de mayor edad con: 1. Carcinoma papilar extratiroideo o carcinoma folicular con invasión capsular mayor 2. Tumor primario = 5 cm

Manejo de los carcinomas de alto riesgo y papilares

Papilares: 87 casos (cuadro 9)

Durante su seguimiento recurrieron 48 casos, algunos hasta en cuatro ocasiones. Los tratamientos que se aplicaron con mayor frecuencia fueron el I131 y, en menor grado, los quirúrgicos; además, se tomaron otras medidas, como se indica en el cuadro 10.

El estado actual de los pacientes se indica en el cuadro 11.

Manejo de los carcinomas de alto riesgo, foliculares y de Hürthle

Foliculares: 10 casos. Hürthle: 5 casos (cuadros 12 y 13)

En las recurrencias que sufrieron los pacientes de ambos grupos, los manejos más frecuentes fueron el I131 y la cirugía de ganglios linfáticos, como indicamos en el cuadro 14. En los cuadros 15 y 16 se aprecia el estado actual del carcinoma folicular y del de Hürthle.

Las curvas de supervivencia se observan en las figuras 1 y 2.

Discusión

En nuestro servicio practicamos tiroidectomía total a casi todos los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, salvo los que tenían lesiones mayores a 1 cm, en concordancia con otros grupos que tratan neoplasias tiroideas[5,6] y uno de alto grado, al que sólo se le realizó una tumorectomía. A todos los sujetos se les administró una dosis ablativa de I131 y a algunos de alto riesgo –con residual macroscópico– se les dio teleterapia en el cuello. Para nuestro estudio clasificamos a los pacientes con el método de AMES, ya que abarca las dos histologías y hace factible comparar nuestros resultados con los de los sistemas que clasifican a los enfermos en dos grupos –alto y bajo riesgo– (AMES, AGES, MACIS)[7-9] y que tratan con hemitiroidectomía a los de bajo riesgo.

En el análisis de nuestros pacientes por edad y género, la proporción entre los grupos de riesgo es semejante a lo mencionado en la literatura mundial.[2,4,6] Respecto a la frecuencia de carcinomas papilares y foliculares, concordamos con los países donde no hay bocio endémico, entre ellos Estados Unidos.[2,6,15]

En los cuadros 17 y 18 podemos ver la supervivencia de nuestro grupo, comparada con la del manejo conservador, dividiendo en grupos de riesgo a los enfermos con el método de Cady.[3,21,22,24]

Los resultados obtenidos (evaluando porcentajes de mortalidad y curvas de supervivencia) muestran diferencias significativas, tanto en pro, como en contra y se puede aducir falta de homogeneidad en las muestras. En vista de lo anterior, se cotejaron los resultados con los de Wanebo (1998),[23] cuando analizó la supervivencia contra los grados de resección tiroidea y concluyó que la tiroidectomía total no influye en el pronóstico del carcinoma diferenciado –incluso, en los pacientes de alto riesgo– (cuadro 19).

Cuadro 4. Recurrencias de carcinoma papilar de bajo riesgo

	Primera	*Segunda*	*Tercera*	*Cuarta*
DRC / DRC bilateral	10			
	1			
Exploración del mediastino		1		
I131* / I131	8 / 38	1 / 19	6	2
Radioterapia* / Radioterapia	2 / 2	1 / 1	1	
Total	10** / 51	2** / 21	7	2
Persistencia / Control	5 / 46	4 / 17	2 / 5	1 / 1

DRC: disección radical de cuello; I131: yodo radiactivo.
* Tratamientos combinados. ** Total de tratamientos combinados.

Cuadro 5. Estado actual del carcinoma papilar de bajo grado

Vivo sin actividad tumoral	124
Vivo con actividad tumoral	8 (3) (…) sólo marcador tumoral
Muerto sin actividad tumoral	2
Muerto con actividad tumoral	2
Perdido sin actividad tumoral	9
Perdido con actividad tumoral	2

Cuadro 6. Tratamiento del carcinoma folicular de bajo riesgo

	Casos	*Control*	*Persistencia*	*RT*	*I131*
TT	22	22	0	0	21
TT + DRC	4	4	0	0	4

I131: yodo radiactivo; TT: tiroidectomía total; DRC: disección radical de cuello.

Cuadro 8. Estado actual del carcinoma folicular de bajo riesgo

Vivo sin actividad tumoral	18
Vivo con actividad tumoral	2
Perdido sin actividad tumoral	5
Perdido con actividad tumoral	1

Cuadro 9. Tratamiento papilar de alto riesgo

	Casos	*Control*	*Persistencia*	*Teleterapia*	*I131*
TT	56	54	2	14	55
TT + DRC	26	23	3	12	22
Tumorectomía + DRC	1	0	1	1	1
TT + DRC bilateral	4	3	1	4	4

TT: tiroidectomía total; DRC: disección radical de cuello.

Cuadro 7. Recurrencias del carcinoma folicular de bajo riesgo

	Primera	*Segunda*	*Tercera*	*Cuarta*
DRC	3	1		
I131* / I131	1 / 5	1 / 2	1	1
Radioterapia* / Radioterapia	1	1		
Total	2** / 8	2** / 3	1	1
Persistencia / Control	2 / 6	3	1	1

DRC: disección radical de cuello; I131: yodo radiactivo.

* Tratamientos combinados. ** Total de tratamientos combinados.

Hay que resaltar que en las valoraciones globales (tanto en los trabajos de Cady, como en el de Wanebo) nuestras cifras de supervivencia son superiores a las de las series comparadas.

Al comparar las secuelas posoperatorias con las del manejo conservador, en especial del hipoparatiroidismo definitivo, notamos una frecuencia mayor y cuando evaluamos esta complicación con las revisiones en general, obtenemos resultados "dentro del rango".[16] A este respecto, es pertinente aclarar que 30% de nuestros pacientes son atendidos fuera del servicio en forma inicial y principian su manejo con nosotros con un porcentaje muy elevado de estas alteraciones. Además, a una proporción semejante (30%) les realizamos tiroidectomía y la posibilidad de provocar una secuela fue mucho más factible.

Ahora bien, el índice de recurrencias –preponderantemente en el lóbulo residual– reportado en la literatura en los pacientes tratados conservadoramente, varía entre 26 y 3%;[10,17-20] por lo contrario, en nuestra muestra no hubo recurrencias centrales. Las subclínicas en el cuello detectadas con I131 representaron 28 y 10% en algún hemicuello con metástasis ganglionares palpables. También es de notar que de los 19 pacientes que reportamos vivos con actividad neoplásica, siete (37%), de ambos grupos, lo son únicamente por marcador tumoral (tiroglobulina) elevado.

Cuadro 10. Recurrencias del carcinoma papilar de alto riesgo

	Primera	*Segunda*	*Tercera*	*Cuarta*
DRC	7	1		
Tumorectomía	1			
131* / I131	6 / 21	2 / 10	6	1
Radioterapia* / Radioterapia	1	1*		
Total	7** / 29	2** / 12	6	1
Persistencia / Control	1 / 28	2 / 10	2 / 4	1

DRC: disección radical de cuello; I131: yodo radiactivo.
* Tratamientos combinados. ** Total de tratamientos combinados.

Cuadro 11. Estado actual papilar de alto riesgo

Vivo sin actividad tumoral	63
Vivo con actividad tumoral	10 (3) (…) sólo marcador tumoral
Perdido sin actividad tumoral	10
Perdido con actividad tumoral	4

Cuadro 12. Tratamiento inicial del carcinoma folicular de alto riesgo

	Casos	*Control*	*Persistencia*	*Teleterapia*	*I131*
Tiroidectomía total	10	10	0	1	10

131: yodo radiactivo.

Cuadro 13. Tratamiento inicial del carcinoma de Hürthle

	Casos	*Control*	*Persistencia*	*Teleterapia*	*I131*
TT	4	4	0	0	4
TT + DRC	1	1	0	0	1

131: yodo radiactivo; TT: tiroidectomía total, DRC: disección radical de cuello.

Conclusiones

Dividir a los pacientes por grupos de riesgo con carcinoma bien diferenciado de tiroides es actualmente un factor preponderante para decidir el tipo de tratamiento que se ofrecerá, aunque hay estudiosos del tema que no coinciden con este punto de vista (De Groot[25]). En este mismo sentido, en la definición de bajo riesgo no hay un criterio uniforme, pues algunos autores añaden un grupo intermedio [10-14] cuyo manejo está por definirse, por lo que no se incluyó en nuestra revisión.

Casi todos nuestros pacientes, excepto tres, fueron manejados con tiroidectomía total y dosis ablativa de I131. Las recurrencias se trataron en forma mayoritaria en la fase subclínica y fueron diagnosticadas con rastreos radioactivos y/o tiroglobulina, dando como resultado un tratamiento eficaz y con un control adecuado de las recidivas. La hemitiroidectomía en lesiones de bajo grado da lugar, con frecuencia, a recurrencias y cuando se diagnostican generalmente tienen mayor carga tumoral.

Con la técnica quirúrgica conservadora, algunos refieren una supervivencia semejante a la obtenida con tiroidectomía total y un menor grado de complicaciones, principalmente de hipoparatiroidismo definitivo. En nuestra revisión notamos un mayor índice de supervivencia cuando comparamos los resultados globales, pero existe un hipoparatiroidismo significativo, aunque tengamos sesgos que expliquen esta elevación. Para obtener datos sin sesgos publicaremos en un futuro la revisión de los pacientes que tratemos quirúrgicamente desde el inicio, evaluando las estrategias para evitar secuelas.

Por último, sabemos que aún no se ha dicho la palabra final en cuanto a la extensión de la resección tiroidea de los carcinomas bien diferenciados y que por su naturaleza es

Cuadro 14. Recurrencias de carcinoma folicular de alto riesgo y de Hurthle

	Primera	*Segunda*	*Tercera*	*Cuarta*
DRC	2 0	1 0		
Tumorectomía			1	
I131* / I131	1 3 1	1 1		
Radioterapia* / Radioterapia	1			
Total	2** 5 1	 1 1	 1	
Persistencia / Control	3 2 1	3 1 2	 1	

DRC: disección radical de cuello; I131: yodo radioactivo.
* Tratamientos combinados. ** Total de tratamientos combinados.

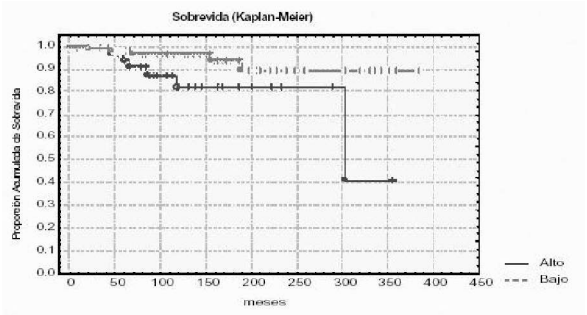
Cuadro 15. Estado actual del carcinoma folicular de alto riesgo

Vivo sin actividad tumoral	4
Vivo con actividad tumoral	1
Muerto con actividad tumoral	1
Perdido sin actividad tumoral	2
Perdido con actividad tumoral	2

Cuadro 16. Estado actual del carcinoma de Hürthle

Vivo sin actividad tumoral	3
Vivo con actividad tumoral	1 (1) (..) por marcador
Perdido sin actividad tumoral	

una empresa colosal obtener resultados significativos con un grupo control, por lo que continuamos en espera del estudio ideal que nos dé luz en forma categórica y sirva de paradigma en el manejo del carcinoma bien diferenciado de tiroides.



Bajo riesgo 90% a 30 años | Alto riesgo 42% a 30 años

Figura 1. Supervivencia (Kaplan-Meier).

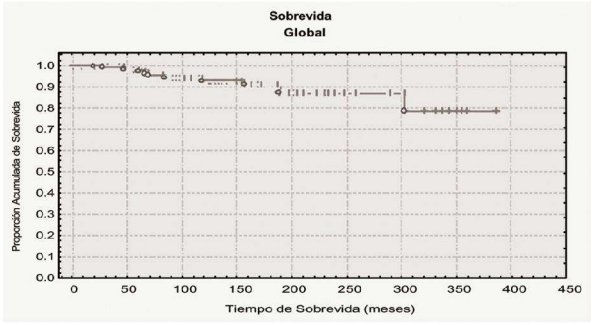


Figura 2. Supervivencia global.

Reconocimiento

Agradecemos al matemático Jorge Galicia Tapia por su atingente participación en el análisis estadístico de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Autores varios. Registro histopatológico de neoplasias en México, 1999:15.
2. De Vita VT, *et al.* Cancer principles & Practice of Oncology. 6th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:1741-63.
3. Blake Cady R, Rossi. An expended view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. Surgery 1988;104:947-53.
4. Treseler PA, Clark OH. Surgical Oncology. Clinics of North America 1997;6(3):555-58.
5. Chen H, *et al.* Papillary thyroid carcinoma: Justification for total thyroidectomy and management of lymph node metastases. Surgical Oncology. Clinics of North America. 1998;6:645-64.

Cuadro 17. Carcinomas bien diferenciados de tiroides (CADY, 1980-1996 [192] *vs* CMN 20 de Noviembre, 1990-2000 [275])

Fallecimientos por carcinoma papilar			*Fallecimientos por carcinoma folicular + Hürthle*		
Alto riesgo	AMES 0.8%	CMN 20 de Noviembre 2.72%	Bajo riesgo	AMES 0%	CMN 20 de Noviembre 0%
Alto riesgo	AMES 48%	CMN 20 de Noviembre 4.60%	Alto riesgo	AMES 47%	CMN 20 de Noviembre 20%
Todos los casos	8%/154	3%/234	Todos los casos	18%/38	7%/41

[ ] Total de casos.
Basada en Cady. Our AMES is true[22]

Cuadro 18. Carcinomas bien diferenciados de la tiroides (Sanders, 1980-1990 [264] *vs* CMN 20 de Noviembre, 1990-2000 [275])

Alto grado		*Bajo grado*	
Clínica Lahey-Hospital Deacones	47% ajustada 17 años	Clínica Lahey-Hospital Deacones	98% ajustada 17 años
CMN 20 de Noviembre	82% a 17 años	CMN 20 de Noviembre	90% a 17 años

[ ] Total de casos.
Basada en Sanders y Cady. Differentiated thyroid cancer[24]

Cuadro 19. Carcinomas bien diferenciados de tiroides (Wanebo 1998 [347] *vs* CMN 20 de Noviembre, 2000 [275])

		Supervivencia global 10 años (Kaplan-Meier)	
Lobectomía	*Tiroidectomía subtotal*	*Tiroidectomía total*	*Tiroidectomía total 20 de Noviembre*
78.73%	66%	60.3%	94% ($p < .001$)*

No analizamos por grupos de riesgo porque el autor maneja tres grupos y nosotros dos.
[ ] Total de casos. * Comparada con lobectomía.

6. Pacini F. The Thyroid and its diseases. Chap. 18, Thyroid Cancer, Knoll BASF Pharma. Actualized: 1 Oct. 2000.
7. Blake Cady. Papillary carcinoma of the thyroid gland: treatment based in risk group definition. Surgical Oncology Clinics of North America 1998;6:633-44.
8. Treseler PA, *et al.* Prognostic factors in Thyroid carcinoma. Surgical Oncology Clinics of North America 1997;6:555-98.
9. Van Nguyen K. Predictive value of AMES scoring system in selection of extent of surgery in well differentiated carcinoma of thyroid. American Surgeon, 1995;61:151-5.
10. Shaha AR, *et al.* Low risk differentiated thyroid cancer: the need for selective treatment. Ann Surg 1997;4:328-33.
11. Shaha AR, *et al.* Risk Group Stratification and Prognostic Factors in Papillary Carcinoma of Thyroid. Ann Surg 1996;3:534-8.
12. Shaha AR, *et al.* Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. Surgery 1995;118:1131-8.
13. Loree TR. Therapeutic implications of prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. Semin Surg Oncol 1995;11:246-55.
14. Beenken Samuel, *et al.* Extent of surgery for intermediate-risk well differentiated thyroid cancer. Am J Surg 2000;179:51-56.
15. Schlumberger MJ. Papillary and follicular carcinoma. N Engl J Med 1998;338:297-306.
16. De Vita VT, *et al.* Cancer principles and Practice of Oncology. 6th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;38:1751.
17. Asanuma K. Clinical recurrence of papillary thyroid cancer in remnant lobe. Eur J Surg 2000;3:302-6.
18. Cady B. Our AMES is true. Ann Surg 1997;147:462-8.
19. McConahey. Papillary thyroid cancer treated at Mayo Clinic 1946-1970. Mayo Clinic Proc 1986;61:978.
20. Cady B. Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. Cancer 1979;43:810.
21. Shiro Noguchi. Differentiated thyroid carcinomas in Japan: Our own experience and review of the literature. Thyroidology Clinical and Experimental 1998;10(4):41-50.
22. Blake Cady. Our AMES is true: How and old concept still hits de mark, or risk group assignment points de arrow to rational therapy selection in differentiated thyroid cancer. Am J Surg 1977;174:462-8.
23. Wanebo H. Total thyroidectomy does not enhance disease control or survival even in high risk patients, with differentiated thyroid cancer. Ann Surg 1998;227:912-21.
24. Sanders L, Cady B. Differentiated thyroid cancer, reexamination of risk groups and outcome of treatment. Arch Surg 1998;133:419-25.
25. De Groot LJ. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? World J Surg 1994;18:123-30.

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Med Int Mex 2002;18(4):173-7

Artículo original

Estudio multicéntrico para evaluar el uso de gatifloxacina en infecciones de vías urinarias y pielonefritis

*Julio Granados Arriola**

Resumen

Introducción: ante la alta prevalencia de resistencia antimicrobiana en los pacientes con infecciones urinarias, se realizó este estudio en pacientes mexicanos con infección de vías urinarias o pielonefritis para probar la utilidad de la gatifloxacina en la práctica clínica.

Objetivo: evaluar la tolerabilidad, seguridad y efectividad de la gatifloxacina en pacientes con infección de las vías urinarias y pielonefritis, en el primer nivel de atención.

Material y métodos: estudio prospectivo, multicéntrico y abierto, en el cual se incluyeron 4,465 pacientes ambulatorios con infección de las vías urinarias o pielonefritis. Se administraron 400 mg de gatifloxacina una vez al día por vía oral durante 6 a 10 días. Se evaluó la eficacia clínica de acuerdo con la siguiente clasificación: curación, mejoría, recaída, falla terapéutica y no evaluable y se registraron los eventos adversos graves y no graves.

Resultados: del total de pacientes, 3,298 resultaron con infección de las vías urinarias y 1,167 con pielonefritis. Fue interesante que 74.1% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con antimicrobianos. La efectividad clínica para ambos grupos fue de 97.1%, 0.9% sufrieron recaída, 0.6% falla terapéutica y 1.4% no fue evaluable. Sólo 10 pacientes suspendieron el antibiótico por un evento adverso.

Conclusión: la gatifloxacina puede ser una opción terapéutica útil y segura para tratar infecciones urinarias y pielonefritis en el primer nivel de atención.

Palabras clave: infección urinaria, pielonefritis, gatifloxacina, fluoroquinolonas.

Abstract

Background: Among the growing prevalence of antimicrobial resistance in urinary tract infections (UTI), this study was done in Mexican patients with complicated UTI and pyelonephritis.

Objective: To evaluate the tolerability, security and efficacy of gatifloxacin in patients with complicated UTI, including pyelonephritis in primary care institutions.

Patients and methods: Prospective, multicentric and open study, which included 4,465 ambulatory patients with complicated UTI and pyelonephritis. Demographic data, clinical characteristics and predominant symptoms at presentation were registered. 400 mg of gatifloxacin were orally administered once per day during 6 to 10 days. The clinical efficacy of gatifloxacin was classified in one of five parameters: resolution of disease, improvement of symptoms, disease relapse, therapeutic failure, and not valuable. The clinical adverse events were also recorded.

Results: Of the total of patients, 3,298 were diagnosed as pyelonephritis and 1,167 as complicated UTI. The clinical efficacy including both groups was 97.1% of cases, relapse in 0.9%, therapeutic failure 0.6% and it was not valuable in 1.4%. Only in 10 patients it was necessary to stop the treatment due to clinical adverse events.

Conclusion: This study shows that gatifloxacin can be an effective and secure therapeutic option to treat complicated UTI and pyelonephritis in primary care facilities.

Key words: urinary tract infections, pyelonephritis, gatifloxacin, fluoroquinolones.

Introducción

Las infecciones de las vías urinarias (IVU) son una causa importante de morbilidad en la población general; afectan principalmente a mujeres, ancianos y a pacientes a quienes se les realiza algún procedimiento de instrumentación uretral. La incidencia es alta; aproximadamente 40% de las mujeres padecen, al menos, un episodio de este tipo de infecciones durante su vida.[1] En todos los grupos etarios son la principal causa de bacteremia por gérmenes gramnegativos; así, en Estados Unidos son responsables de aproximadamente un millón de hospitalizaciones al año.[2] En las unidades de

* Investigador Titular C, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Investigador Nacional nivel III.

terapia intensiva la prevalencia de infecciones de las vías urinarias es también alta; por ejemplo, en Estados Unidos es del 31%[3] y en México del 20.5%.[4] Las bacterias que con más frecuencia causan infección son: *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Staphylococcus saprophyticus, Enterococcus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Debido a que frecuentemente se aíslan cepas de bacterias resistentes a los antimicrobianos convencionales es necesaria la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas.

En este sentido, la gatifloxacina es una quinolona que posee un espectro de actividad más amplio que el de las quinolonas de generaciones anteriores. Además, su estructura 8-metoxi proporciona mayor protección contra el desarrollo de resistencia, pues para que las bacterias desarrollen resistencia se requiere una doble mutación. Con respecto a la farmacodinamia, se observa que con posterioridad a la administración oral de 400 mg, la biodisponibilidad oral es del 96%, la vida media es de 7 a 14 horas, el área bajo la curva es de 32.4 mg/h/L,[5,6] lo que apoya una posología de 400 mg una vez al día.

La efectividad y seguridad de la gatifloxacina ha quedado demostrada en varios estudios internacionales y se ha comparado con la ciprofloxacina; se ha establecido que éstas son comparables con base en su efectividad clínica y tasas de erradicación bacteriológica, con bajo índice de efectos adversos.[7] El objetivo de este estudio de uso terapéutico fue evaluar la efectividad y la seguridad de la gatifloxacina en pacientes mexicanos con infecciones de las vías urinarias y pielonefritis que acuden al primer nivel de atención.

Material y métodos

El diseño de este estudio fue prospectivo, multicéntrico, abierto, con el propósito de evaluar la tolerabilidad, seguridad y efectividad de la gatifloxacina en pacientes mexicanos. Participaron 692 médicos y se incluyeron 4,680 pacientes ambulatorios, de los cuales 4,465 cumplieron los criterios de inclusión: hombres y mujeres no embarazadas mayores de 16 años con síntomas definitivos de infección de las vías urinarias o pielonefritis. El diagnóstico fue clínico y se definió la infección de vías urinarias si el paciente tenía la combinación de los siguientes síntomas: disuria, urgencia y aumento de la frecuencia urinaria, dolor suprapúbico, dolor en los flancos, fiebre mayor a 38°C con o sin escalofríos y molestia costovertebral. Los criterios para definir a la pielonefritis incluyeron la coexistencia de los siguientes signos y síntomas: evidencia clínica de fiebre mayor a 38°C con o sin escalofrío y dolor en los flancos, náusea y vómito en pacientes sin antecedentes de afecciones urológicas.

Se registraron los datos demográficos, los antecedentes clínicos, las características basales y los síntomas predominantes de cada paciente. Se excluyó a quienes tuvieron hipersensibilidad a las fluoroquinolonas o cefalosporinas, a las mujeres embarazadas, que estuvieran lactando o que tuvieran contraindicación para el uso de métodos anticonceptivos, síndrome de mala absorción y otros trastornos gastrointestinales que pudieran afectar la absorción del medicamento.

Se administraron 400 mg de gatifloxacina, una vez al día, por vía oral, durante 6 a 10 días. Los pacientes tomaron el medicamento independientemente de los alimentos y de manera concomitante se les prescribió sulfato ferroso o suplementos dietéticos de zinc, magnesio o hierro dos horas antes o dos horas después de la administración de gatifloxacina. A todos los pacientes se les realizó su historia clínica completa, con examen físico minucioso al momento de la inclusión en el protocolo, este último se repitió a los diez días, cuando concluyó el estudio. Los resultados de laboratorio no fueron un parámetro imprescindible para la inclusión de los pacientes, quedó a criterio del investigador la decisión de usar los ya existentes en el expediente o solicitar exámenes recientes.

La efectividad se evaluó de acuerdo con la siguiente clasificación: 1) curación cuando hubo desaparición completa de los síntomas; 2) mejoría al ocurrir la clara reducción de los síntomas de infección, pero con persistencia de algunos de ellos; 3) recaída si después de la mejoría inicial los síntomas empeoraron durante el tratamiento y se requirió la prolongación del mismo; 4) falla terapéutica cuando no se observó mejoría de los síntomas durante el tratamiento con el antibiótico y 5) no evaluable al perder el seguimiento o no completar los días de tratamiento indicado. Los resultados de la efectividad se analizaron descriptivamente y se definió como efectividad clínica la suma de los pacientes con curación y mejoría.

Los eventos adversos se registraron en un formato que incluyó los lineamientos sugeridos por la Secretaría de Salud para eventos graves y no graves. El médico tratante registró la fecha de inicio, la gravedad y la resolución de tal evento, así como la suspensión, reducción, interrupción o incremento de la dosis del medicamento en estudio y el uso de fármacos concomitantes.

Se consideró como evento adverso a la respuesta nociva y no intencional que ocurre a dosis normalmente utiliza-

das en humanos para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, valorado mediante una escala de 1 a 4 puntos (1 = leve, 2 = moderado, 3 = grave y 4 = muy grave) de acuerdo con las sugerencias de la Organización Mundial de la Salud. Evento adverso grave se definió como aquel suceso potencialmente mortal que requiere, da lugar o se debe a: hospitalización o prolongación de la misma, que ocasiona incapacidad significativa, cáncer, sobredosis, anomalías congénitas, desarrollo de abuso, dependencia al medicamento o algún evento médico importante.

Resultados

Características de los pacientes

De los 4,465 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión al estudio, 65% fueron mujeres y 35% hombres; de éstos, 1,167 (26%) resultaron con pielonefritis y 3,298 (74%) con infección de las vías urinarias (cuadro 1). El 74.1% de los pacientes había recibido tratamiento previo con algún antimicrobiano (figura 1).

Cuadro 1. Características basales de los pacientes por tipo de infección

	Pielonefritis (n=1,167)	*IVU (n=3,298)*	*Total (n=4,465)*
Sexo			
Masculino	415	1,156	1,571
Femenino	752	2,142	2,894

Los signos y síntomas más frecuentes en infección de las vías urinarias fueron: disuria (82.8%), escalofrío (65.5%), fiebre (64.8%), urgencia (64.2%) y dolor suprapúbico (57.7%). En pielonefritis, los signos y síntomas más frecuentes fueron: fiebre (90.3%), dolor en los flancos (90.1%) y escalofrío (83.9%).

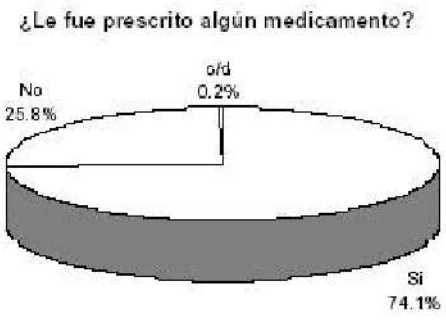


Figura 1. Tratamiento antimicrobiano previo.

Evaluación de la efectividad

La duración del tratamiento fue de 6 a 10 días en 3,360 pacientes (84.08%), de 11 a 15 días en 371 (9.28%), de 1 a 5 días en 244 (6.11%) y más de 15 días en 21 pacientes (0.53%) (cuadro 2 y figura 2). En el grupo de pacientes con infecciones urinarias la duración del tratamiento fue de 6 a 10 días en 86.11%, 1 a 5 días en 6.84%, 11 a 15 días en 6.61% y más de 15 días en 0.44%. Mientras que en el grupo de pacientes con diagnóstico de pielonefritis 78.45% tuvo una duración de tratamiento de 6 a 10 días, 16.73% de 11 a 15 días, 4.06% de 1 a 5 días y 0.76% más de 15 días.

Cuadro 2. Días de tratamiento por tipo de infección

Resultado	*Pielonefritis % (n=1,058)*	*IVU % (n=2,938)*	*Total % (n=3,996)*
1-5 días	4.06 (43)	6.84 (201)	6.11 (244)
6-10 días	78.45 (830)	86.11 (2,530)	84.08 (3,360)
11-15 días	16.73 (177)	6.6 1 (194)	9.28 (371)
>15 días	0.76 (8)	0.44 (13)	0.53 (21)

* Los 469 pacientes faltantes de los 4,465 totales no fueron evaluables ya que no contestaron este apartado.

El análisis del total de pacientes, sumando ambos grupos de estudio, mostró efectividad clínica de la gatifloxacina en 97.1% de los casos, recaída en 0.9%, falla terapéutica en 0.6% y no se pudo evaluar el manejo terapéutico en 1.4% de los pacientes (cuadro 3 y figura 3). Al considerar exclusivamente el grupo de infección de vías urinarias, la efectividad clínica con el uso de la gatifloxacina fue del 97.1%, sufrieron recaída 0.8% de los pacientes, falla terapéutica en 0.5% y no se pudo evaluar la respuesta clínica en 1.6% de los pacientes. Por su parte, el grupo con pielonefritis mostró una efec-

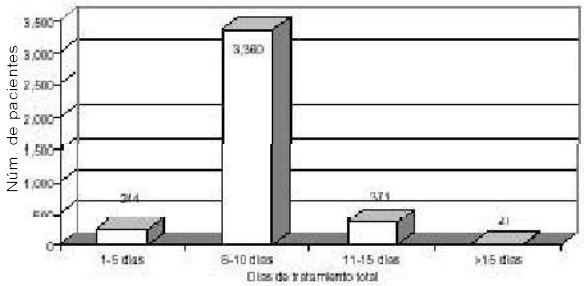


Figura 2. Duración del tratamiento antimicrobiano en infecciones de vías urinarias incluyendo pielonefritis. N=3,996.

tividad clínica del 97.3%, recaída en 1.1%, falla terapéutica en 0.7% y no se pudo evaluar la respuesta en 0.9% de los pacientes (cuadro 3 y figura 3).

Cuadro 3. Resultado clínico por tipo de infección

Resultado	*Pielonefritis % (n=1,167)*	*IVU % (n=3,298)*	*Total % (n=4,465)*
Curación	74.4 (868)	80.5 (2,653)	78.9 (3,521)
Mejoría	22.9 (267)	16.6 (548)	18.2 (815)
Recaída	1.1 (13)	0.8 (27)	0.9 (40)
Falla terapéutica	0.7 (8)	0.5 (18)	0.6 (26)
No evaluable	0.9 (11)	1.6 (52)	1.4 (63)

Eventos adversos

Del total de pacientes, 10.8% sufrió eventos adversos, de los cuales 9% se relacionaron directamente con el medicamento de estudio. Los eventos adversos más reportados incluyeron náusea en 3.87% de los pacientes, mareo en 1.48%, cefalea 1.43% y diarrea en 0.6% de los pacientes. La mayoría de los eventos adversos fueron intensidad de leve a moderada y sólo 2.1% de los casos motivaron la suspensión del tratamiento.

Figura 3. Resultados de efectividad de gatifloxacina en infecciones de vías urinarias incluyendo pielonefritis. N=4,465.

Discusión

Este estudio confirma la efectividad y la seguridad de la gatifloxacina en el tratamiento de infección de las vías urinarias y pielonefritis. La administración del fármaco entre 6 a 10 días fue suficiente para curar al 97.1% de los 4,465 pacientes participantes en el estudio. Es interesante advertir que 74.1% de los pacientes participantes ya había sido tratado previamente con antimicrobianos, lo que evidencia la efectividad de gatifloxacina incluso en infecciones persistentes o recurrentes.

La creciente prevalencia de la resistencia antimicrobiana en gérmenes gramnegativos se ha hecho evidente en varios estudios internacionales.[8-15] La resistencia extrema de *E.coli* a aminopenicilinas (58% a 96% para ampicilina) y trimetoprim-sulfametoxazol (38% a 71%) con concentraciones inhibitorias mínimas tan altas como 10,000 o 15,000 mg/L han reportado incluso en Latinoamérica por la Panamerican Society of Infectious Diseases, una situación que anteriormente sólo ocurría en países desarrollados.[13] También se han publicado trabajos que muestran tasas altas de resistencia a quinolonas en Latinoamérica,[12-17] por lo que la resistencia a antimicrobianos parece ser un problema creciente que demanda el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas con el propósito de disminuir las altas tasas de morbilidad y mortalidad en cada país. En México, Sifuentes *et al.* reportaron, por ejemplo, resistencia a la ciprofloxacina hasta en 35% de los uropatógenos aislados en seis hospitales de infecciones de vías urinarias adquiridas en la comunidad.[14]

El estudio aquí reportado puso de manifiesto una efectividad clínica en 97.1% de los pacientes, lo que indica que la gatifloxacina es hasta el momento una opción terapéutica útil para tratar, incluso, infecciones urinarias en el contexto de la alta resistencia bacteriana ya descrita en México. Los resultados de este trabajo son congruentes con lo descrito en otro estudio reciente que comparó a la gatifloxacina contra la ciprofloxacina en el tratamiento de infecciones de vías urinarias y pielonefritis; dicho estudio encontró erradicación bacteriana del 92 y 85% respectivamente; respuesta clínica en más del 90% de los casos y erradicación sostenida en 76% de los casos en el grupo tratado con gatifloxacina.[7]

Con respecto a los eventos adversos observados en este trabajo, tanto la frecuencia como la intensidad son semejantes a lo reportado en otros estudios que incluyeron pacientes mexicanos.[19,20]

Lo anterior permite concluir que la gatifloxacina administrada por vía oral a dosis de 400 mg una vez al día es efectiva y segura en pacientes adultos con infecciones de las vías urinarias, incluida la pielonefritis.

REFERENCIAS

1. Orenstein R. Urinary tract infections in adults. Am Fam Physician 1999;59:1225-34.
2. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 1993;329:1328-34.

3. Nosocomial infections in medical intensive care units in US National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med 1999;27:887-92.
4. Ponce de León-Rosales SP. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: A multicenter study. Crit Care Med 2000;28:1316-21.
5. O'Donell J, Gelone S. Fluoroquinolones. Inf Dis Clin NA 2000; 14:489-509.
6. Fung-Tomc J, Minassian B, Kolek B, *et al*. In vitro antibacterial spectrum of a new broad-spectrum 8-methoxy fluoroquinolone, gatifloxacin. Antimicrob Chemother 2000;45:437-46.
7. Cox C, Marbury T, Pittman W, *et al*. A Randomized Double-Blind, Multicenter Comparison of Gatifloxacin versus Ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections and pyelonephritis. Clin Ther 2002;24:223-36.
8. Thomas M. File. Emerging resistance and therapeutic options: Overview of resistance in the 1990s. Chest 1999;115:3-8.
9. Jones RN. Hospital acquired infections: realities of risks and resistance. Resistance patterns among nosocomial pathogens: Trends over the past few years. Chest 2001; 119(2 Suppl):397S-404S.
10. Seth W. Right, Keith D. Wren, Marylou Haynes*et al.* Prevalence and risk factors for multidrug resistant uropathogens in ED patients. Am J Emerg Med 2000;18:143-6.
11. Lennox A, Phillips L, Monnet D, *et al*. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: Increasing importance of the intensive care unit. Clin Inf Dis 1997;24:211-5.
12. Ronald N. Jones. Spectrum and activity of three contemporary fluoroquinolones tested against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from urinary tract infections in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Europe and the Americas;2000): more alike than different. Diagn Microbiol Infect Dis 2001;41:161-3.
13. PAHO: Surveys on antimicrobial resistance in Latin America. Disponible en Internet: www.paho.org 1998.
14. Sifuentes OJ, Donis H J, Arredondo G R, *et al*. Informe sobre resistencia bacteriana: Estudio piloto en seis centros de México. Rev Panam Infect 1999;3(Suppl 1):S45.
15. Valdivieso S. Resistencia a los antimicrobianos en agentes causantes de infección del tracto urinario en 11 hospitales chilenos. Proyecto PRONARES. Rev Med Chil 1999; 127:1033-40.
16. Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: report from the second year of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998). J Antimicrob Chemother 2000; 45:295-303.
17. Guzmán BM, Casellas J, Silva H. Bacterial resistance to antimicrobial agents in Latin America: the giant is awakening. Inf Dis Clin NA 2000;14:67-81
18. Takahashi S. Bactericidal activity of gatifloxacin (AM-1155) against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterococcus faecalis* in an *in vitro* bladder model simulating human urinary concentration after oral administration. Chemotherapy 2000; 46:122-8.
19. Casillas J, Rico G, Rodríguez PD. Multicenter evaluation of the efficacy and safety of gatifloxacin in Mexican adult outpatients with respiratory tract infections. Advances in Therapy 2000;17:263-71.
20. López S J A, Belalcázar V, Mascareño A, *et al*. Gatifloxacin in the treatment of acute bacterial sinusitis in Mexico. Presentado en el 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; septiembre 26-29, 1999; San Francisco, Calif. Abstract 0166.

Med Int Mex 2002;18(4):178-83

Artículo de revisión

Amiloidosis

Carolina Sigala Rodríguez, Haiko Nellen-Hummel,* José Rodríguez Miranda,* José Halabe Cherem**

Resumen

La amiloidosis forma parte de un grupo de enfermedades de características heterogéneas, en cuanto a manifestaciones clínicas y procesos fisiopatogénicos. Hasta el momento se conocen seis tipos principales de amiloidosis y todos tienen en común el depósito extracelular y patológico de fibrillas amiloides. Existen actualmente diferentes tratamientos, todos encaminados a prolongar la supervivencia, mejorar la función y evitar la progresión de la enfermedad. En esta revisión describimos los distintos tipos de amiloidosis, su etiología, fisiopatogenia, características clínicas y las diferentes opciones terapéuticas existentes.

Palabras clave: amiloidosis, tipos de amiloidosis, tratamiento.

Abstract

Amyloidosis is a group of diseases with different clinical manifestations and multifactorial pathogenesis. Until now, six different kind of amyloidosis have been described, all of them share the extracelular deposition of pathologic insoluble fibrillar proteins. The target of amyloidosis treatment is to increase survival, improve organ function and avoid disease progression. In this article we describe the classification, etiology, pathogenesis, clinical features and treatment of the amyloidosis.

Key words: amyloidosis, types of amyloidosis, treatment.

Historia

En 1853, Virchow describió por primera vez el depósito de compuestos polisacáridos de características fibrilares en diversos tejidos. En 1967, Cohen publicó la primera revisión de amiloidosis, en la que se demostró que los compuestos polisacáridos estaban constituidos por proteínas que más tarde se identificaron con el nombre de fibrillas beta, las cuales formaban parte de todas las variedades de proteínas amiloide.[1]

El depósito de amiloide, considerado como la existencia de proteínas fibrilares beta, fue el primer paso en la especificación de la fisiopatogenia de la amiloidosis.

En 1975, Reinmann definió la clasificación clinicopatológica de la amiloidosis y mencionó cinco tipos: 1) amiloidosis relacionada con mieloma múltiple; 2) amiloidosis secundaria a enfermedad subyacente de tipo inflamatorio o infeccioso, con depósito de amiloide en el parénquima; 3) amiloidosis localizada, principalmente en pacientes geriátricos; 4) amiloidosis senil con afección cardiovascular y 5) amiloidosis familiar de tipo autosómico dominante.[2]

* Servicio de Medicina Interna, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dra. Carolina Sigala R. Servicio de Medicina Interna, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc núm. 330, Col. Doctores, CP 06720, México, DF.
Recibido: marzo, 2002. Aceptado: abril, 2002.

Generalidades

La amiloidosis es un conjunto de enfermedades que comparten como característica esencial el depósito extracelular de proteínas fibrilares.[3]

La clasificación actual de la amiloidosis está basada en la naturaleza de los precursores de las proteínas que forman los depósitos de fibrillas, de tal manera que se definen seis tipos principales: 1) amiloidosis primaria o de inmunoglobulina de cadenas ligeras (AL); 2) amiloidosis familiar; 3) amiloidosis secundaria o de proteína amiloide sérica (AA); 4) amiloidosis relacionada con diálisis por beta 2 microglobulina; 5) amiloidosis localizada y 6) amiloidosis del paciente geriátrico.[4]

Epidemiología

La incidencia de amiloidosis vinculada a cadenas ligeras se estima en 5.1 a 12.8 por millón (personas-año), lo que se traduce en 1275 a 3200 casos nuevos por año. La incidencia de amiloidosis familiar asociada a transtirretina es desconocida, pero es mucho menor que la de la amiloidosis primaria.[5]

Fisiopatogenia

La amiloidosis constituye un grupo de síndromes con signos clínicos heterogéneos, que se caracterizan por el depósito de proteínas en forma extracelular y patológica, con propiedades tintoriales patognomónicas y que comparten una estructura protéica denominada proteína beta.

El proceso a través del cual se llega a la producción de estas proteínas tiene bases inmunológicas y es diferente en cada uno de los síndromes amiloides. Los depósitos de amiloide son ricos en glucosaminoglucanos, que poseen efectos fibrilogénicos en ciertos precursores proteicos de amiloides, los cuales son indispensables para la producción de las fibrillas beta. Los depósitos de amiloide ejercen efectos patológicos en el tejido afectado y tienen propiedades citotóxicas a través de las cuales inducen apoptosis.[1,6,7]

Síndromes amiloides

Amiloidosis primaria o de inmunoglobulinas de cadenas ligeras (AL)

Es una discrasia de células plasmáticas que se puede relacionar con mieloma múltiple en 15% de los casos y, en menor proporción, con linfomas, macroglobulinemia y otro tipo de gamapatías monoclonales. Los pacientes tienen 5 a 10% de células plasmáticas y cadenas ligeras kappa o lambda. Los síntomas iniciales son: fatiga, diarrea y pérdida de peso, siendo los órganos más comúnmente afectados el riñón y el corazón.[8]

En el riñón se desarrolla proteinuria y a veces síndrome nefrótico y alteración de las pruebas de funcionamiento renal.

La afección cardiaca es frecuente, se manifiesta por insuficiencia cardiaca congestiva progresiva, electrocardiograma con complejos de bajo voltaje, patrón de infarto en ausencia de enfermedad coronaria, y en el ecocardiograma se encuentra hipertrofia de la pared ventricular con cavidades normales o pequeñas, además de disfunción diastólica.[9]

En 1997, Dubrey y col. demostraron que el infiltrado amiloide en el corazón es una determinante de mortalidad en los diferentes tipos de amiloidosis.[10,11]

Puede haber polineuropatía mixta, de predominio sensitivo, con patrón distoproximal, disfunción autonómica severa manifestada por hipotensión postural, impotencia y alteraciones de la motilidad gastrointestinal.

También puede haber infiltración de pequeños vasos; en 20% de los casos hay macroglosia por infiltración a tejidos blandos, imagen de hombros en paleta, distrofia ungueal o alopecia, modificaciones del gusto en ausencia de macroglosia, e infiltración de las cuerdas vocales, que da como resultado disfonía.

La afección pulmonar rara vez causa síntomas; en la radiografía de tórax se observa un patrón nodular. Se altera la difusión del monóxido de carbono y si existe infiltración pleural puede ocurrir algún derrame.[12,13]

En 30% de los casos hay infiltración de las glándulas adrenales y en 10 a 20% puede afectarse la tiroides, ocasionando hipotiroidismo.

La afección cutánea origina la formación de nódulos y placas en la cara o en el tronco. Cuando se infiltran los capilares de la piel aparece la púrpura alrededor de los ojos.

Las alteraciones hematológicas, que son poco comunes, son secundarias a una deficiencia del factor IX y X.[3]

Amiloidosis familiar (TTR)

Es un grupo de enfermedades autosómico-dominantes en las cuales la proteína mutante produce fibrillas amiloides; existen más de 56 mutaciones y la más común es la de la proteína transtirretina.[14]

La transtirretina es una proteína transportadora de la tiroxina que se sintetiza en el hígado y en el plexo coroide; fue descrita por primera vez en Suecia, su frecuencia es muy baja y su forma clínica varía de acuerdo con la edad, lo que sugiere que existen otros factores implicados diferentes al genotipo.[15]

La manifestación clínica más común es como un padecimiento lento y progresivo, caracterizado por polineuropatía sensitivomotora y autonómica. La afección renal es poco frecuente, y la cardiaca depende del tipo de mutación.[16]

Otras mutaciones como en la apolipoproteína Al, la lisosima y el fibrinógeno alfa 1, se relacionan con amiloidosis sistémica no neuropática. La mayoría de los pacientes refieren hipertensión, insuficiencia renal y en ocasiones afección del corazón, el hígado, el tejido conectivo y las glándulas exócrinas.[15]

Amiloidosis reactiva o secundaria o de proteína amiloide sérica (AA)

La proteína responsable es conocida como proteína amiloide sérica (AA), producida en respuesta a un proceso inflamatorio y sintetizada por los hepatocitos. La condición más comúnmente asociada a este tipo de amiloidosis es la enfermedad reumática idiopática, que la precede hasta 10 años. La afección más frecuente es en el riñón, que provoca proteinuria, síndrome nefrótico o insuficiencia renal; en 40 a 60% de los casos, la insuficiencia renal terminal es causa de muerte.

En la tercera parte de los pacientes se afectan las glándulas suprarrenales y, en la cuarta parte, el hígado, lo que es un factor de mal pronóstico. Es rara la afección del intestino y del sistema cardiovascular.[17,18]

Enfermedades relacionadas con la amiloidosis secundaria:[18-21]
Alteraciones crónicas inflamatorias
- Fiebre familiar del Mediterráneo
- Artritis reumatoide
- Artritis crónica juvenil
- Espondilitis anquilosante
- Psoriasis y artropatía psoriásica
- Síndrome de Reiter
- Enfermedad de Still en el adulto
- Síndrome de Behcet
- Enfermedad de Crohn

Infecciones microbianas crónicas
- Lepra
- Tuberculosis
- Bronquiectasias
- Úlceras de decúbito
- Pielonefritis crónica
- Osteomielitis
- Enfermedad de Whipple

Neoplasias malignas
- Enfermedad de Hodgkin
- Carcinoma renal
- Carcinoma de intestino, pulmón o tracto genitourinario
- Carcinoma de células basales
- Leucemia de células peludas

Amiloidosis relacionada con la diálisis por beta 2 microglobulina (B^2M)

Es ocasionada por el depósito de fibrillas producidas por la beta 2 microglobulina, proteína de cadenas ligeras que al poseer antígeno de histocompatibilidad clase I, está presente en todas las células nucleadas. Las concentraciones persistentemente elevadas de beta 2 microglobulina son secundarias al hecho de que esta proteína no es dializable, se observa en la mayoría de los pacientes con hemodiálisis y recientemente se han descrito casos en sujetos con diálisis peritoneal crónica ambulatoria.

Los depósitos de amiloide se encuentran predominantemente en las articulaciones, los huesos y los tejidos periarticulares, ocasionando artralgias, síndrome del túnel del carpo y quistes óseos; rara vez se han reportado depósitos en otros tejidos.[22]

Amiloidosis localizada (AL)

Esta forma se puede presentar en todas la variantes de amiloidosis; su localización más común es la piel, el sistema respiratorio y el genitourinario. Se vincula frecuentemente con discrasia de células plasmáticas.[23]

Amiloidosis en el paciente geriátrico (TTR)

La amiloidosis del paciente geriátrico representa una gran variedad de padecimientos. Algunos reportes señalan afección de la aorta y del plexo coroide, que son las formas más comunes.[24]

Casi todos los tipos de amiloidosis en este grupo de edad son secundarios al depósito de fibrillas sintetizadas en la transtirretina.[25]

La mayor parte de las amiloidosis en el paciente anciano no ocasionan un padecimiento; sin embargo, se ha demostrado en estudios previos la existencia de amiloide en la enfermedad de Alzheimer y en la diabetes mellitus tipo 2, en donde la proteína responsable es beta.[26]

La amiloidosis cardiaca en este grupo de edad es un diagnóstico de exclusión debido a su baja frecuencia. El depósito de amiloide en el tejido cardiaco ocasiona alteraciones tales como arritmias ventriculares, paro sinusal, bloqueo sinoatrial o auriculoventricular, retardo en la conducción ventricular, contracciones ventriculares prematuras e insuficiencia cardiaca con disfunción diastólica.[27]

Diagnóstico

En el abordaje diagnóstico de la amiloidosis se debe descartar una discrasia de células plasmáticas mediante inmunoelectroforesis para la detección de las inmunoglobulinas de cadenas ligeras. Esta prueba tiene una sensibilidad de 90%, y en caso de no resultar positiva se debe buscar intencionadamente otro tipo de amiloidosis.[28]

En un paciente con diagnóstico de enfermedad inflamatoria o infecciosa crónica debe sospecharse amiloidosis secundaria, en tanto que en individuos con diálisis crónica se buscará específicamente microglobulina beta.[29]

Histología

El estándar de oro de la amiloidosis es la tinción de rojo congo en el tejido afectado; ésta es positiva en 85% de los sujetos cuando se realiza en el tejido celular subcutáneo, en la grasa periumbilical, en las encías o en la mucosa rectal.

Otros métodos diagnósticos

La electroforesis y los estudios genéticos son útiles sólo en ciertas variantes de amiloidosis.[30]

La técnica de scintigrafía, que usa talio y tecnecio, es un método no invasivo de gran eficacia para determinar la respuesta al tratamiento y la evolución de la enfermedad, ya que si bien su especificidad es muy baja, su sensibilidad alcanza 100% en el caso de amiloidosis sistémica reactiva y 90% en amiloidosis por discrasias de las células plasmáticas.[11]

Para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca, la combinación de electrocardiografía y ecocardiografía es de gran utilidad por su alta sensibilidad y porque provee información pronóstica y funcional. En el electrocardiograma la infiltración del tejido cardiaco comúnmente determina complejos de bajo voltaje y ondas Q en la cara anterior; la ecocardiografía revela hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo y ecodensidad brillante.[31]

En estudios previos se ha demostrado que la ecocardiografía es superior a otras pruebas invasivas, tales como la scintigrafía con tecnecio para la detección de amiloidosis cardiaca en pacientes con polineuropatía familiar amiloide, siendo posible la aplicación de este método diagnóstico en todas las formas del padecimiento.[32]

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento de la amiloidosis es suprimir la progresión de la enfermedad a través de la reducción de las proteínas precursoras de amiloides.[33]

La terapia de apoyo, que intenta retardar la insuficiencia orgánica, mantiene una buena calidad de vida y la prolonga.[34]

Amiloidosis primaria o asociada a discrasia de células plasmáticas

Su pronóstico es peor que para otras variedades de amiloidosis.

Casi 50% de los pacientes mueren por problemas cardiacos y la supervivencia promedio al tener evidencias de afección cardiaca es de seis meses. Otros factores de mal pronóstico son una carga elevada de amiloide, insuficiencia renal y hepática.[35]

El uso de melfalán, combinado con prednisona, ha tenido una respuesta satisfactoria de 46% en pacientes con síndrome nefrótico después de 12 meses de tratamiento.

La colchicina, comparada con la combinación de melfalán y prednisona no mostró diferencia alguna en la respuesta.[36]

Otros estudios informan que la aplicación de una dosis alta única de melfalan seguida del transplante de células hematopoyéticas, ocasiona la remisión completa de la enfermedad en 65%; mejoría de la disfunción orgánica relacionada con la amiloidosis en 39%; detención de la progresión de la enfermedad en 10% y falla terapéutica en 6%.[37]

La aplicación de quimioterapia en dosis altas a base de vincristina, doxorrubicina y dexametasona, conjuntamente con el transplante de células hematopoyéticas, ha dado buenos resultados, ya que induce la remisión en 85% de los enfermos.

El uso de interferón alfa 2b no ha mostrado respuesta satisfactoria

Se ha comprobado *in vitro* la efectividad de la antraciclina al unirse a las proteínas amiloides.

En relación con el transplante de órganos, el renal prolonga la supervivencia, en tanto que en pacientes con afección cardiaca, el transplante cardiaco, seguido de quimioterapia no ha sido efectivo; se ha realizado en una pequeña proporción de sujetos y el depósito de amiloide en otros órganos, así como la recidiva de la enfermedad cardiaca, disminuyen el éxito de este procedimiento.

La afección esplénica se relaciona con la deficiencia de factores IX y X, ya que estudios previos informan que después de la quimioterapia estos defectos se revierten.

El tiempo de inicio del tratamiento dialítico en pacientes con afección renal se define de acuerdo con las concentraciones de creatinina y de proteinuria en 24 h. La respuesta a este tratamiento depende en gran parte de la afección extrarrenal.[38]

Amiloidosis familiar

Partiendo del hecho de que la proteína responsable de esta variedad de amiloidosis es sintetizada en el hígado, se han realizado diferentes estudios que revelan resultados satisfactorios en relación con el transplante hepático, siendo éste el tratamiento de elección para los pacientes con amiloidosis familiar del tipo transtirretina.[39]

Amiloidosis secundaria

Lo más importante en el manejo de esta variedad de amiloidosis es bloquear la fase aguda de respuesta y así disminuir la producción de la proteína precursora de amiloide A. La muerte es ocasionada por insuficiencia renal.

En sujetos con artritis crónica juvenil, la administración de clorambucil puede reducir la proteinuria hasta en 64% de los casos después de tres años de uso continuo, además de que ofrece una supervivencia a cinco años de 100% y a 15

años de 68% en los pacientes tratados, y de los no tratados ninguno sobrevivió a 15 años.[18]

En un estudio con asignación al azar, en el que se comparó a 11 personas con artritis reumatoide que recibieron terapia citotóxica, con 11 controles, se encontró que dos de los que recibieron clorambucil, ciclofosfamida o azatioprina durante 54 meses tuvieron insuficiencia renal; en contraste, siete de los sujetos no tratados la padecieron.

Se ha observado una buena respuesta en personas con tumores de Casttelman y osteomielitis después de la excisión quirúrgica.

Amnoidosis relacionada con diálisis

El tratamiento es sintomático; la afección articular responde en forma satisfactoria al uso de antiinflamatorios no esteroides; sin embargo, el transplante renal ha demostrado ser una opción más, ya que en algunos casos ocasiona la remisión total de la enfermedad.[40]

Amnoidosis en el paciente geriátrico

Pocas veces esta enfermedad ocasiona síntomas y el tratamiento dependerá de la localización del depósito de amiloide. La mayor parte de las ocasiones el paciente sufre de insuficiencia cardiaca derecha en el caso de la infiltración al miocardio. El tratamiento irá encaminado a mejorar la clase funcional y deberá evitarse el uso de agentes inotrópicos negativos (incluyendo antiarrítmicos). Los diuréticos y el mantenimiento del ritmo sinusal contribuyen a una mejor evolución.[41]

Conclusiones

La amiloidosis es un tema de gran interés para el clínico, no sólo por ser un grupo de enfermedades tan variado y heterogéneo, sino también porque implica el estudio integral de un paciente para descartar otros padecimientos más frecuentes en nuestro medio.

No se conoce con exactitud la incidencia de amiloidosis en México; sin embargo, debido a que contamos con una población tan heterogénea, y a que cada vez son más los casos reportados, siempre debemos tenerla en cuenta como un diagnóstico diferencial en diversas enfermedades de afección sistémica. Se ha logrado definir que una de las características principales por la cual las amiloidosis ocasionan daño sistémico es el depósito de las fibrillas en diferentes sitios, pero los procesos a través de los cuales se producen los precursores que formarán las fibrillas beta son complejos y existen muchas interrogantes relacionadas.

En todo paciente con sospecha de amiloidosis debe realizarse una biopsia de la grasa subcutánea con tinción de rojo congo. En el caso de afección del sistema nervioso periférico, es de gran utilidad hacerlo en el nervio sural, ya que es un método de alta sensibilidad y especificidad. Sería conveniente completar el estudio con métodos de inmunofijación, electroforesis en el suero y en la orina, y con la valoración integral de todos los sistemas, para la estadificación de la enfermedad y su pronóstico.

El diagnóstico de la enfermedad subyacente, en el caso de amiloidosis secundaria, es de vital importancia, ya que al tratar el padecimiento de base que desencadena la respuesta para la producción de los precursores de las fibrillas amiloides, se detiene su progresión. Es esencial, también, determinar el tipo de discrasia de células plasmáticas, en el caso de amiloidosis primaria, con la intención de iniciar el tratamiento específico para detener el avance, aumentar la supervivencia y mejorar la disfunción orgánica.

En el caso particular de la amiloidosis familiar, juega un papel importante la asesoría genética, pues permitirá el estudio oportuno de todos los miembros de la familia.

La sospecha de una enfermedad es de suma trascendencia en la epidemiología de la misma; a mayor sospecha, mayor detección, lo que ocasiona un incremento en el registro de este padecimiento y, por ende, se realizarán más esfuerzos para encontrar tratamientos efectivos.

REFERENCIAS

1. George G, Glenner MD. Amyloid deposits and amyloidosis. N Engl J Med 1980;302(23):1283-91.
2. Reinmann HA, Koucky RF, Eklund CM. Primary amiloidosis limited to tissue of mesodermal origin. Am J Pathol 1935;11:977-88.
3. Falk R, Comenzo R, Skinner M. The systemic amyloidosis. N Engl J Med 1997;337(13):898-907.
4. WHO-IUIS. Nomenclature sub-committee. Nomenclature of amyloid and amyloidosis. Bull WHO 1993;71:105-12.
5. Kyle RA, Linos A, *et al*. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmstead, Minnesota 1950 through 1989. Blood 1992;79:1817-22.
6. Belloti V, Merlin G, Bucciarelli E, *et al*. Relevance of class, molecular weight and isoelectric point in predicting human light Cain amyloidogenicity. Br J Haematol 1990;74:65-9.
7. Lorenzo A, Razzaboni B, Weir G. Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type-2-diabetes mellitus. Nature 1993;368:756-60.
8. Kyle RA, *et al*. Primary systemic amyloidoses: multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases. Blood 1981;68:220-4.
9. KyLe RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical an laboratory features in 474 cases. Semin Hematol 1995; 32:45-49.

10. Dubrey S, Cha K, Skinner M, *et al*. Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes. Heart 1997;78(1):74-82.
11. Eriksson P, Backman C, Bjerle P, *et al*. A study in familial amyloidosis with polyneuropathy by cross sectional echocardiography and technetium-99m pyrophosphate scintigraphy Br Heart J 1984;52:321-6.
12. Skinner M, Anderson JJ, *et al*. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone and colchicine only. Am J Med 1986;100:290-8.
13. Smith RR, Hutchins GM, Moore GW, *et al*. Type and distribution of pulmonary parenchymal and vascular amyloid. Am J Med 1979;66:96-104.
14. Benson MD, Uemichi T. Transthyretin amyloidosis. Amyloid: The international journal of experimental and clinical investigations 1996;3:44-56.
15. Maury CP. Gelsolin-related amyloidosis: identification of the amyloid protein in finish hereditary amyloidosis as a fragment of variant gelsolin. Clin Invest 1987:1195-9.
16. Pepys MB, Hawkins PN, Booth DR, *et al*. Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis. Nature 1993;362:553-7.
17. Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis: the mayo clinic experience. Ann Intern Med 1996;124:407-13.
18. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. Medicine 1991;70:246-56.
19. Hawkins PN, Richardson S, Vigushin DM, *et al*. Serum amyloid component scintigraphy and turnover studies for diagnosis and quantitative monitoring of AA amyloidosis in juvenile arthritis. Arthritis Rheum 1993;36:842-51.
20. Pepys MB. Amyloidosis Oxford Textbook of Medicine. Vol. 2, 3rd ed. Mosby, 1995:1512-24.
21. Husby G. Amyloidosis and rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1985;3:173-80.
22. Gagnon RF, Bourgouin P, Lough J, Somerville P, *et al*. Carpal tunel syndrome with beta 2-microglobulin-containing amyloid and continuos ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 1986;8.
23. Baltz ML, Caspi D, Evans D, Rowe I, *et al*. Circulating serum amyloid P component is the precursor of amyloid P component in tissue amyloid deposits. Clin Exp Immunol 1986;66:691-700.
24. Mucchiano G, Cornwell GG, Westmark P. Senile aortic amyloid: evidence for two distinct forms of senile amyloid protein. Biochem Biophys Res Commun 1984;120:885-90.
25. Westmark P, Sletten K, Johansson B. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. Proc Natl Acad Sci 1990;87:2843-5.
26. Yanker BA, Mesulam MM. Beta amyloid and the pathogenesis of Alzheimer disease. N Engl J Med 1991;325:1849-57.
27. Benson M. Aging amyloid and cardiomyopathy. N Engl J Med 1997;336(7):502-4.
28. Cunnane G. Amyloid proteins in patogenesis of AA amyloidosis. Lancet 1995;358(7):4-5.
29. Kyle R. Amyloidosis: a convoluted story. Br J Haematol 2001;114(3):529-38.
30. Belloti V, Merlin G, Bucciarelli E, *et al*. Relevance of class, molecular weight and isoelectric point in predicting human light chain amyloidogenicity. Br J Haematol 1990;74:65-9.
31. Dubrey S, Cha K, Skinner M, *et al*. Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes. Heart 1997;78(1):74-82.
32. Henry WL, Demaria A, Gramiak R, *et al*. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in two dimensional echocardiography. Circulation 1980;62:212-7.
33. Tan SY, Pepys MB, Hawkins PN. Treatment of amyloidosis. Am J Kidney Dis 1995;26:267-85.
34. Hall R, Hawkins PN. Cardiac transplantation for AL amyloidosis: a personal account. BMJ 1994;309:1135-7.
35. Morie A, Gertz R, Kyle P. Response rates and survival in primary systemic amyloidosis. Blood 1991;77(2):257-62.
36. Robert A, Kyle MD, Morie A, *et al*. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone and colchicine. N Engl J Med 1997;336(17):1202-7.
37. Comenzo R, Sanchorawia V, Fisher C, *et al*. Intermediate-dose intravenous melphalan and blood stem cells mobilized with sequential GM+G-CSF or G-CSF alone to treat AL (amyloid light chain) amyloidosis. Br J Haematol 1999;104(3):553-9.
38. Morie A, Gertz MD, Kyle MD, *et al*. Dialysis support of patients with primary systemic amyloidosis. Arch Intern Med 1992;152:2245-50.
39. Holmgrem G, Ericzon B, Groth C, Steen L, Sur O, *et al*. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. Lancet 1993; 341(1):1113-6.
40. Hartmann A, Holdaas H, Fauchald P, *et al*. Fifteen years experience with renal transplantation in systemic amyloidosis. Transplant International 1992;5:15-18.
41. Pitaken P, Westmark P, Cornwell GG. Senile systemic amyloidosis. Am J Pathol 1984;117:391-9.

Med Int Mex 2002;18(4):184-94

Artículo de revisión

Mecanismos del daño tisular causado por hiperglucemia. Modelos actuales

José María Remes-Troche, Judith Meza-Junco,* Aldo Montaño Loza**

Resumen

Algunos pacientes con diabetes mellitus son susceptibles a desarrollar complicaciones que causan morbilidad y mortalidad prematura, generalmente en la segunda década posterior a la aparición de la hiperglucemia. En la mayor parte de los casos, estas complicaciones son resultado de alteraciones vasculares relacionadas con la elevación crónica de la glucosa sérica. Entre los posibles mecanismos se incluyen la activación de la vía de la aldosa reductasa, la elaboración y el depósito de productos finales de la glucosilación avanzada (PFGA), las alteraciones del potencial REDOX y la activación de las isoformas de la proteína cinasa C. Todas estas teorías sugieren que la hiperglucemia y otros productos del metabolismo anormal de la glucosa son responsables del daño tisular; además de factores adicionales, como la predisposición genética, el tabaquismo y las alteraciones de los lípidos y las proteínas de la coagulación. A pesar del descubrimiento de agentes farmacológicos inhibidores de estas vías, su uso clínico es limitado, debido a que no existen pruebas convincentes de sus beneficios terapéuticos, excepto en algunos casos. En este artículo revisamos los aspectos relacionados con estas teorías metabólicas y su posible papel en la patogénesis de las complicaciones crónicas de la diabetes.

Palabras clave: diabetes mellitus, complicaciones crónicas, aldosa reductasa, glucosilación avanzada, proteína cinasa C.

Abstract

Patients with diabetes mellitus (DM) suffer of complications that cause morbidity and premature mortality. While some patients never develop these problems and in others they begin early, on average, symptoms develop on the second decade after the appearance of overt hyperglycemia. In most cases, these complications result of vascular dysfunction linked to chronically elevated plasma glucose levels. The overall pathway between a high glucose concentration and end-organ damage in diabetes mellitus is currently under intensive investigation. Possible mechanisms include the activation of the aldose reductase pathway, the production and deposition of advanced glycosylated end products (AGE´s), the alterations in REDOX potential, and the activation of vascular protein kinase C (PKC) isoforms. All these theories suggest that hyperglycemia or some other aspects of the abnormal metabolism of glucose causes or influence the development of complications; additional factors include: genetic predisposition, smoking, dyslipidaemia and alterations in coagulation factors. Despite of the discovery of some pharmacological agents with inhibitory actions, their clinical use has been limited, because there is not convincing evidence of their therapeutical benefits, except perhaps in some patients. In this article, we review the issues relating to these metabolic theories and its possible role in the pathogenesis of diabetic chronic complications.

Key words: diabetes mellitus, chronic complications, aldose reductase, advanced glycosylation, protein kinase C.

Introducción

Los pacientes con diabetes mellitus están predispuestos a sufrir complicaciones que provocan morbilidad y la consecuente mortalidad prematura. La diabetes mellitus produce cambios en casi todos los tejidos, siendo los más afectados la retina, el riñón, el corazón, el cerebro, el endotelio y las estructuras nerviosas. La causa principal de estas complicaciones es el daño a la micro y a la macrovasculatura. Las alteraciones microvasculares ocurren primordialmente en el riñón y en la retina, en tanto que las macrovasculares en las arterias periféricas de las extremidades inferiores, en las coronarias y en las arterias cerebrales.

El riesgo de sufrir complicaciones vasculares se incrementa en función de la duración de la hiperglucemia; por lo general, aparecen en la segunda década posterior a la manifestación de la hiperglucemia. Debido a que en la diabetes mellitus tipo 2 hay un largo periodo asintomático, muchos pacientes ya tienen complicaciones crónicas relacionadas en el momento en que se establece el diagnóstico. Sin embargo, las alteraciones vasculares pueden ser de distintos tipos, ya que intervienen factores como la suscepti-

* Residentes de cuarto año de medicina interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Aldo Montaño Loza. Dirección Médica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga núm.15, Col. Sección XVI, CP 14000, México, DF. E-mail: chemaremes@hotmail.com
Recibido: marzo, 2002. Aceptado: mayo, 2002.

bilidad genética, lo que explica por qué algunos individuos nunca padecen nefropatía y/o retinopatía, a pesar de no tener un control estricto de la glucemia.

Desde que Pirart[1], en 1973, estableció que la frecuencia y el grado de retinopatía diabética estaban ligados al descontrol glucémico, se ha demostrado en múltiples estudios que la hiperglucemia crónica es uno de los factores determinantes para el desarrollo de las complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. El estudio para el control de la diabetes y sus complicaciones (DCCT) indicó que el riesgo relativo para desarrollar complicaciones crónicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 se elevaba al aumentar las concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA_{1-c}); y reveló que los sujetos que recibían tratamiento intensivo con insulina tenían concentraciones más bajas de HbA_{1-c} y una incidencia menor de retinopatía, nefropatía y neuropatía, en comparación con los que recibían terapia convencional con insulina.[2] En el estudio prospectivo para la diabetes en el Reino Unido (UKPDS) se encontró que el tratamiento intensivo disminuye el riesgo de complicaciones microvasculares en diabéticos tipo 2, además de que había una asociación limítrofe entre el control glucémico y el desarrollo de alteraciones macrovasculares.[3] La relación entre éstas y la hiperglucemia crónica es menos concluyente.[4,5]

¿Por qué la glucosa es potencialmente tóxica?

Una característica que distingue a las células que se dañan por la hiperglucemia es su incapacidad para regular el transporte de glucosa hacia su interior. Las células del músculo liso que no se ven afectadas por esta condición tienden a mostrar una relación inversa entre la concentración de glucosa y su transporte. Las células del endotelio vascular, uno de los principales blancos del daño por hiperglucemia, no muestran cambios significativos en el transporte de glucosa cuando la concentración extracelular es alta; sin embargo, el aumento de glucosa intracelular parece ser el principal determinante del daño tisular en los pacientes diabéticos, por lo que las concentraciones elevadas de glucosa sérica deben afectar directamente otros aspectos del metabolismo celular.[6] Los mecanismos responsables del daño intracelular pueden ser puestos en marcha por: a) cambios agudos repetidos del metabolismo intracelular que son reversibles cuando se restaura la euglucemia, y b) cambios acumulativos que ocurren en las macromoléculas de vida media larga y que persisten después de regresar la euglucemia.

Aunque se considera que la hiperglucemia es el factor más importante, el desarrollo de complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus puede verse influido por la compleja interacción de otros elementos como la predisposición genética, el tabaquismo, el índice de masa corporal, las alteraciones en el metabolismo de los lípidos y los factores de la coagulación.[7] Todos estos mecanismos pueden conferir susceptibilidad o resistencia al daño por la hiperglucemia.

En la actualidad, se cree que son cuatro los mecanismos responsables de los efectos adversos de la hiperglucemia: 1) las alteraciones en la vía de la aldosa reductasa; 2) las modificaciones en el potencial óxido-reducción (REDOX); 3) la glucosilación no enzimática de las proteínas; y 4) la activación de la vía del diacilglicerol-proteína cinasa C.

Vía de la aldosa reductasa (vía del poliol)

La aldosa reductasa es una enzima que se encuentra en diversos tejidos, como en la retina, las papilas renales, las vesículas seminales, los cristalinos, las células de Schwann y los grandes vasos. La vía del poliol involucra dos reacciones enzimáticas: la primera es la reducción de la glucosa a sorbitol por la acción de la aldosa reductasa, que utiliza el NADPH como donador de hidrógeno, lo que favorece el decremento en la relación $NADPH/NADP^+$; la segunda es la oxidación del sorbitol a fructosa por la actividad de la sorbitol deshidrogenasa (figura 1), NAD^+ es donde el aceptor de hidrógeno, lo que produce un incremento en la proporción $NADH/NAD^+$. Estas alteraciones en la relación aceptor/donador de hidrógeno benefician la producción de radicales libres de oxígeno dañinos para la célula. Durante los periodos de hiperglucemia, las concentraciones intracelulares de glucosa crecen de forma significativa y debido a que la constante de Michaelis-Menten (Km) para la aldosa reductasa es elevada, aumenta considerablemente el metabolismo de la glucosa por esta vía. En estudios experimentales se ha demostrado que en esta condición, el metabolismo de la glucosa parece corresponder a 33% de su utilización en el cristalino y a 11% en los eritrocitos.[8] Además, el incremento en el flujo hacia la vía del poliol condiciona un crecimiento en la osmolaridad celular, afectando así a la bomba de NA/K ATPasa y disminuyendo la concentración intracelular de mioinositol.[9] El decremento del mioinositol altera los sistemas de segundos mensajeros y la

reducción de la actividad de la Na/K ATPasa aumenta la concentración de sodio intracelular, provocando "edema"celular, lo que reduce en forma parcial la velocidad de conducción nerviosa. Esta última alteración se hace más evidente en el nodo de Ranvier, donde se ha descrito la destrucción de los complejos de unión entre las astas terminales de mielina y el axolema en la región paranodal.[8]

Inhibidores de la aldosa reductasa

En la década pasada, el uso de medicamentos que inhiben la vía del poliol despertó particular interés. Entre los fármacos que bloquean la actividad de la vía de la aldosa reductasa se encuentran las espirohidantoínas (sorbinil), los derivados del ácido carboxílico (tolrestat, ponalrestat, epalrestat) y los flavonoides. Aunque se han reportado algunos resultados favorables, los beneficios son limitados y sin relevancia clínica, además de que las reacciones adversas secundarias son frecuentes y pueden llegar a ser graves. El principal efecto colateral es la elevación de las enzimas hepáticas, las cuales regresan a sus valores normales una vez que se suspende el tratamiento.[10,11]

Alteraciones del potencial REDOX (óxido-reducción)

La segunda teoría metabólica relacionada con los efectos tóxicos de la hiperglucemia involucra los cambios en los potenciales de óxido-reducción. Esta teoría postula que existen incrementos importantes en la concentración de NADH derivados de la producción de sorbitol. El aumento del gradiente NADH/NAD^+ puede afectar el flujo hacia otras vías, como la síntesis del diacilglicerol (DAG), la reparación del ADN y la oxidación de los ácidos grasos. En algunos estudios se ha reportado que la administración de piruvato a cultivos tisulares puede mejorar la función de las células vasculares que han sido expuestas a concentraciones elevadas de glucosa. Este efecto se debe a que la conversión de piruvato a lactato requiere el cambio de NADH a NAD^+ y normaliza, así, el potencial óxido-reducción. Debido a las alteraciones en el potencial REDOX, la hiperglucemia incrementa la producción de los radicales libres de oxígeno así como la peroxidación de lípidos. En las células endoteliales aórticas 30 mmol/L de glucosa aumentan la formación de radicales libres en 250% en 24 h y la peroxidación

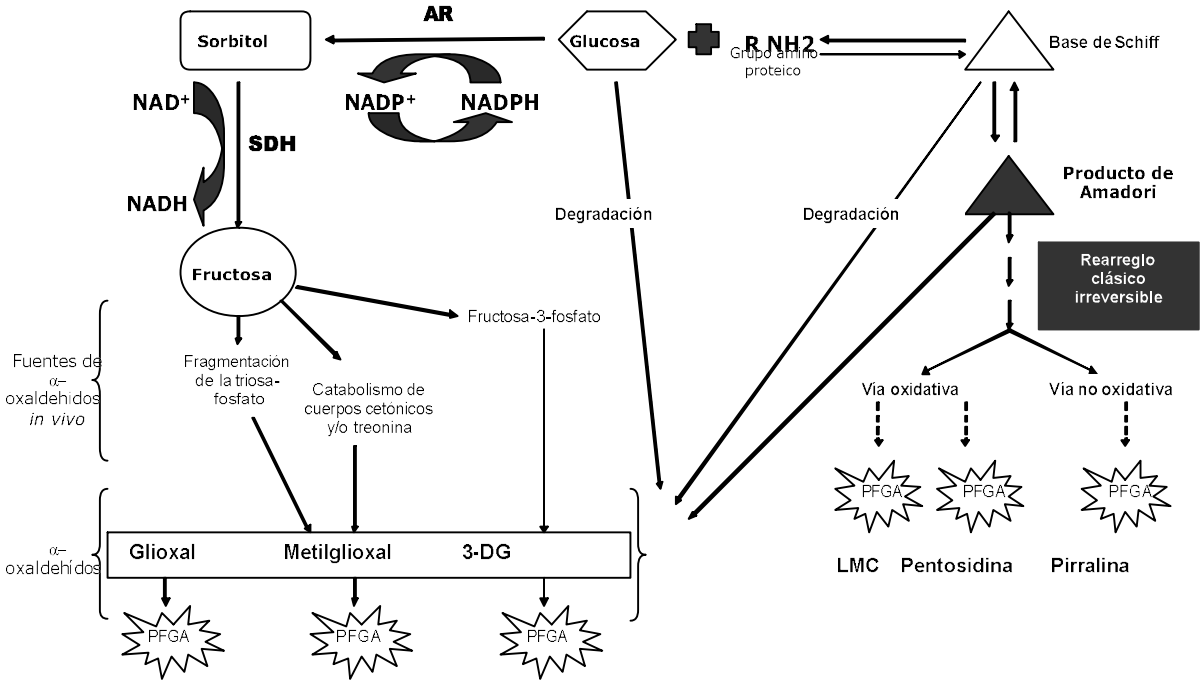


Figura 1. Glucosilación no enzimática de las proteínas y su relación con la vía del poliol. AR: aldosa reductasa; SDH: sorbitol deshidrogenasa;3-DG: 3-desoxiglucasona; PFGA: productos finales de la glucosilación avanzada; LMC: N-e-carboximetil-lisina; DMOL: dímero de metil glioxal-lisina.

lipídica 330% en 168 h.[12] La aldosa reductasa convierte varios aldehídos (como el 2-oxoaldehído y los derivados de la peroxidación de lípidos) en alcoholes inactivos. El NADPH es el cofactor de estas reacciones enzimáticas, además de que participa en la reducción de la glutatión por medio de la enzima glutatión reductasa. La actividad de la aldosa reductasa se encuentra regulada de forma reversible por el óxido nítrico, ya que éste modifica el residuo de cisteína del sitio activo de la misma. Los radicales libres parecen reducir la concentración de óxido nítrico y, por lo tanto, aumentar la actividad de la aldosa reductasa.[13] Lo anterior sucede en un estado euglucémico si hay estrés oxidativo; al mismo tiempo, se incrementa la cantidad de aldehídos que se detoxifican porque las concentraciones de glutatión no se ven afectadas. En la hiperglucemia el estrés oxidativo también eleva los aldehídos, pero en este caso se acelera la vía del poliol, disminuyendo las concentraciones de NADPH y glutatión; en las células con alta expresión de aldosa reductasa, esto es suficiente para depletar las concentraciones de glutatión.[14] El incremento en los radicales libres no solamente ocasiona disfunción celular, sino que también induce mutaciones en el ADN mitocondrial, perpetuando las alteraciones secundarias a la hiperglucemia.[15]

Glucosilación no enzimática de las proteínas

En 1912, un químico francés, L.C. Maillard, demostró que el cambio de color experimentado por ciertos alimentos al envejecer se debía a la reacción no enzimática entre glúcidos y proteínas, y describió así la glucosilación no enzimática de las proteínas.[16] Medio siglo después, la identificación en la hemoglobina de una pequeña fracción modificada por los hidratos de carbono indicó que la reacción de Maillard ocurría *in vivo*. La glucosilación es una modificación estructural de las proteínas resultante de la condensación entre el grupo aldehído de los glúcidos y el grupo e-amino de los residuos de lisina de las proteínas. Esta condensación produce un compuesto inestable tipo base de Schiff, denominado almidina, que con el paso de las horas sufre un reacomodo hasta llegar a formar un compuesto más estable, llamado producto de Amadori o cetoamina (figura 1).[17] La almidina y la cetoamina se designan también como productos iniciales de la glucosilación y sus concentraciones varían en función de la cantidad de glucosa, del tiempo de contacto entre ésta y las proteínas y de la accesibilidad de su grupo amino. Como estos productos son resultado de reacciones reversibles, sus concentraciones disminuyen o aumentan de acuerdo con la glucosa sérica. Sin embargo, si la concentración de glucosa se mantiene por periodos mayores de cuatro semanas, la tasa de acumulación de productos de Amadori se incrementa al punto de transformarse en compuestos irreversibles, denominados productos finales de la glucosilación avanzada (PFGA). La concentración de estos productos ya no se modifica cuando la cantidad de glucosa regresa a la normalidad, por lo que su acumulación y su toxicidad se mantiene de por vida; esto es lo que algunos autores han llamado "memoria hiperglucémica".[18]

Durante la producción de PFGA, a través de la reacción clásica de Maillard, se forman metabolitos intermedios que potencialmente puede llegar a ser tóxicos. Estos compuestos son conocidos como a-dicarbonilos o a-oxaldehídos, y destacan la 3-desoxiglucosona y el metilglioxal.[19] La 3-desoxiglucasona se forma por un rearreglo no oxidativo e hidrólisis de los productos de Amadori, aunque también puede derivarse de la fructosa 3-fosfato (a través de la vía del poliol). El metilglioxal es producto de la descomposición oxidativa de los ácidos grasos poliinsaturados y de mecanismos no-oxidativos que se llevan a cabo durante la glucólisis anaerobia.[15] Además, durante el catabolismo de los cuerpos cetónicos y de la treonina también puede producirse metilglioxal.[20,21] Como se observa en la figura 1, los α-oxaldehídos se consideran un punto importante en la formación de PFGA, ya que pueden derivarse de la reacción clásica de Maillard, de la vía del poliol, e incluso de la peroxidación de los lípidos.

Los PFGA son compuestos pigmentados y fluorescentes capaces de crear enlaces covalentes con los grupos amino de otras proteínas, y que además tienen receptores específicos.[22] Se ha identificado la formación de PFGA en la colágena, en el cristalino, en la mielina, en la hemoglobina, en la mielina, y en la β_2-microglobulina.[23,24] En estudios histopatológicos se ha corroborado la acumulación de PFGA en una gran variedad de tejidos, como en las placas ateromatosas, la corteza renal, el mesangio, la membrana basal glomerular, la dermis, el cartílago, las placas amiloides de la enfermedad de Alzheimer, el músculo cardiaco, el pulmón y el hígado.[7,25] Aunque la formación de PFGA generalmente es endógena, se han descrito algunas fuentes exógenas como el tabaco y algunos alimentos.[26,27] El peso molecular de los PFGA varía entre 1,500 y 2,000 kDa y algunas estructuras bien reconocidas son el 2-furoil-4 (5)-(2-furanil) 1-H imidazol, el 1-alquil-formil-3,4-diglicosil pirrol, el

5-hidroximetil-1-neupentilpirrol-2-carbaldehído (pirrolina), la pentosidina, la carboximetil-serina, la carboximetil-lisina y la imidazolona.[28]

Se ha propuesto que el principal mecanismo para la degradación de los PFGA en los tejidos y en las células son los receptores de PFGA (R-PFGA) que se encuentran en los macrófagos tisulares. Hace poco se sugirió que existen receptores específicos (tipo *scavenger*) en las células sinusoidales hepáticas que mediante procesos de endocitosis ayudan a eliminar los PFGA´s del plasma.[29] Después de su degradación, son depurados por el riñón pequeños fragmentos solubles de los PFGA, por lo que su eliminación efectiva depende de que exista una depuración renal normal.[22] La sobreproducción de PFGA, el deterioro de la función renal y los defectos en los receptores específicos, dan como resultado la acumulación progresiva de PFGA que ocurre durante el envejecimiento, así como en condiciones patológicas como la insuficiencia renal crónica, la diabetes, la artritis reumatoide y la enfermedad de Alzheimer.[27,30]

Consecuencias de la formación de PFGA y desarrollo de complicaciones crónicas en la diabetes mellitus

Se han reconocido tres mecanismos mediante los cuales los PFGA producen efectos dañinos en los pacientes con diabetes mellitus, los cuales se mencionan a continuación.

Alteraciones cualitativas y cuantitativas en la matriz extracelular

De las proteínas que integran la matriz extracelular, la colágena fue la primera en la que se demostró que los PFGA formaban enlaces covalentes intermoleculares, alterando así su estructura.[31] En la colágena tipo IV (la más abundante en la membrana basal) los PFGA disminuyen la unión del dominio NC1 no-colagenoso con el dominio rico en hélices, inhibiendo así la asociación lateral de estas moléculas que forman la estructura normal tipo red. Este fenómeno puede explicar la rigidez de la pared arterial, de los pulmones y de la piel que se observa en los pacientes diabéticos. Además, la formación de PFGA sobre la colágena aumenta la afinidad de ésta por las proteínas solubles del plasma, como las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la inmunoglobulina G, lo cual contribuye a la oclusión de los vasos sanguíneos en los pacientes diabéticos.[32] *In vitro* se ha observado que con una concentración constante de LDL el entrecruzamiento con la colágena aumenta de manera lineal en relación con la cantidad de PFGA. *In vivo*, la cantidad de lipoproteínas entrecruzadas con la colágena de la aorta en ratas diabéticas es 2.5 veces mayor que en ratas no diabéticas.[32] Entre las otras proteínas de la matriz que sufren modificaciones en su estructura están la vitronectina, el proteoglicano heparán sulfato y la laminina.[33] Además de alterar la estructura de las proteínas, los PFGA modifican sus funciones biológicas; por ejemplo, Bucala[34] y col. demostraron que en la matriz extracelular el óxido nítrico es quelado, dependiendo de la dosis, por los PFGA.

Receptores celulares específicos para PFGA (R-PFGA)

La unión de los PFGA con sus receptores celulares específicos produce una señal que activa el crecimiento celular y la secreción de citocinas, hormonas y radicales libres responsables de daño tisular.[22] Se han identificado R-PFGA en monocitos, macrófagos, endotelio, podocitos, células mesangiales, linfocitos, plaquetas, fibroblastos, músculo liso, células gliales, astrocitos y hueso.[35] Se han descrito seis tipos diferentes de R-PFGA: a) la proteína p60 (R1-PFGA); b) la proteína p90 (R2-PFGA); c) la galectina-3 (R3-PFGA); d) el RAGE (por sus siglas en inglés *Receptor of Advanced Glycosylation End proteins*); e) el receptor *scavenger* tipo I y f) el receptor *scavenger* tipo II.[36] La expresión de estos receptores puede ser variable; por ejemplo, el RAGE se encuentra en altas concentraciones durante el desarrollo y declina en la madurez; además, se han descrito polimorfismos en los genes que codifican estos receptores que confieren cierta susceptibilidad genética.[37,38] El RAGE pertenece a una superfamilia de inmunoglobulinas y es el receptor mejor caracterizado. La galectina-3 se expresa más fácilmente en el tejido nervioso, en el riñón y en los vasos sanguíneos, órganos blanco de las complicaciones crónicas de la diabetes.[36] Los receptores *scavenger* (tipo 1 y 2) y el R1-PFGA desempeñan principalmente funciones de reconocimiento y degradación de los PFGA.

En estudios experimentales *in vitro* se ha demostrado que la unión de los PFGA con sus receptores en los macrófagos y en células de la microglia desencadenan reacciones de estrés oxidativo, además de activar y aumentar la expresión del factor nuclear kappaB (FN-kB) a través de la cascada $p21^{ras}$/MAP cinasa.[7] El FN-kB es un factor de transcripción sensible a los radicales libres que modula la transcripción de genes para la endotelina-1, algunas moléculas

de adhesión (p.ej. VCAM 1), el factor tisular y la trombomodulina.[15] También estimula la producción de múltiples citocinas con actividad pro-inflamatoria, como la interleucina 1a (IL-1a), la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-α), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1); estas citocinas en concentraciones suficientes producen la proliferación de células mesangiales glomerulares y células de músculo liso arterial, lo que *in vivo* se traduce en expansión mesangial y albuminuria.[7,33] El incremento de la actividad del factor tisular activa a los factores IX y X de la coagulación a través de su unión con el factor VIIa, al mismo tiempo la actividad de la trombomodulina disminuye, evitando así la estimulación de la proteína C anticoagulante. Esto da como resultado trombosis focal y vasoconstricción excesiva del endotelio.[33]

Algunas investigaciones han revelado que como respuesta a la unión PFGA/R-PFGA, los fagocitos que se encuentran en los sitios de inflamación pueden generar carboximetil-lisina a través de la degradación de la mieloperoxidasa (una proteína que se libera durante la activación de los fagocitos). Esta vía pudiera ser independiente de la hiperglucemia y explicaría, en parte, la presencia de PFGA en lesiones ateroescleróticas de pacientes no-diabéticos, así como en padecimientos inflamatorios como la artritis reumatoide.[39]

Daño intracelular

Los PFGA en las moléculas extracelulares son exclusivamente derivados de la glucosa; dentro de las células existen otros glúcidos que reaccionan más rápidamente que la glucosa para formar PFGA. McPherson[40] y col. determinaron *in vitro*, que las concentraciones de PFGA derivadas de la fructosa eran 10 veces mayores que las de la glucosa. *In vitro,* la producción de PFGA en el ADN de bacterias causa mutaciones y alteraciones en la expresión de algunos genes (Ej. *c*-fos); estos fenómenos pueden ocurrir también en células eucariotes.[33]

Consecuencias funcionales e inhibición farmacológica de los PFGA

En el organismo, prácticamente todas las proteínas pueden glucosilarse, aunque las más importantes por su implicación clínica son la hemoglobina, la albúmina, las estructurales del cristalino, la fibrina, la colágena, las LDL, las de membrana de eritrocitos y leucocitos y la mielina. Las medidas terapéuticas para reducir la producción de PFGA se han encaminado a inhibir su formación y sus receptores mediante anticuerpos neutralizantes y a aumentar su eliminación. Sin embargo, la mayor parte de estos tratamientos se encuentra en fase experimental. El prototipo de los inhibidores de la formación de PFGA es la aminoguanidina (AGN), un compuesto nucleofílico similar a la α-hidrazinohistidina, que actúa como competidor de la glucosa por el mismo enlace proteico que sirve de unión para la formación y acumulación tisular de los PFGA. La utilización de AGN en modelos animales ha demostrado que este medicamento decrece el acopio de PFGA, reduce la formación de microaneurismas retinianos, disminuye la albuminuria y retarda la aparición de neuropatía.[22] En estudios *in vitro* se ha observado que la AGN puede actuar como antioxidante quelando los radicales libres de oxígeno y destruyendo los entrecruzamientos de la matriz extracelular.[41] Otros mecanismos de acción de la AGN incluyen el bloqueo en la síntesis de óxido nítrico y la prevención de la apoptosis inducida por oxidación a través de la supresión de la peroxidación de los lípidos. También se ha reportado que este inhibidor disminuye las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en pacientes con diabetes mellitus, independientemente del control glucémico.[42]

En humanos existen pocos estudios al respecto, y actualmente se están realizando pruebas multicéntricas para evaluar el efecto de la AGN en la nefropatía causada por la diabetes mellitus tipo 1 y 2. Makita[23] y col., en una investigación que incluyó sólo 18 pacientes, demostraron que la AGN disminuía las concentraciones de PFGA casi 28%, sin modificar significativamente la HbA_{1}c. En pruebas en fase III con AGN se ha corroborado su efecto benéfico al evitar la progresión de la retinopatía y la nefropatía en pacientes diabéticos tipo 1, además de reducir significativamente el colesterol total y las LDL.[43,44] Sin embargo, los efectos secundarios de este medicamento han limitado su uso; por ejemplo, se ha reportado que la AGN origina alteraciones sanguíneas semejantes a la anemia perniciosa. También se ha descrito que en dosis elevadas produce anticuerpos antinucleares y contra el citoplasma de los neutrófilos, lo que puede llevar al desarrollo de glomerulonefritis rápidamente progresiva.[45] Debido a que la AGN es un derivado de la hidralazina, medicamento que se asocia con la producción de anticuerpos anti-histonas, se ha mencionado que puede causar una situación clínica similar al lupus.[46] Los datos de estudios actuales y los efectos secundarios descritos, indi-

can que no existe un claro beneficio en utilizar la AGN para prevenir el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus en humanos.

De forma experimental, se ha comprobado que fármacos como el bromuro de N-fenaciltiazolio y el ALT-711 pueden romper los entrecruzamientos formados por los PFGA. Otro compuesto, el OPB-9195, ha disminuido la excreción urinaria de albúmina y retardado la glomérulo-esclerosis espontánea en ratas diabéticas.[47,48] El losartán (un inhibidor de los receptores de la angiotensina II) reduce las concentraciones séricas de PFGA en ratas nefrectomizadas.[49]

Activación de la vía del diacilglicerol–proteína cinasa C (DAG-PKC)

En 1992, King[52] y col. describieron por primera vez la relación entre la hiperglucemia y la activación de la vía DAG-PKC. La elevación de la glucosa sérica incrementa las concentraciones de DAG a través de la síntesis de novo. El efecto directo del DAG es activar a la proteína cinasa C.[51] Las proteínas cinasas pertenecen a una familia de enzimas que contienen un dominio catalítico conservado de 250 aminoácidos que las distingue. Se han reconocido al menos 11 isoformas de las PKC (a, b1, b2, g, d, e, z, h, q, l, m), que representan el principal blanco de los segundos mensajeros lipídicos o de los ésteres de forbol. La reacción catalizada por las PKC y otras proteínas cinasas es la transferencia de un grupo fosfato de una molécula de ATP a un grupo hidroxilo en un residuo de serina, treonina o tirosina en la proteína blanco. En las células de músculo liso la actividad de la PKC está involucrada en la contractilidad y en la mediación de señales celulares iniciadas por hormonas como la vasopresina y la angiotensina II, además de que altera la expresión de genes específicos. En las células endoteliales, la PKC es determinante para la permeabilidad vascular (figura 2).

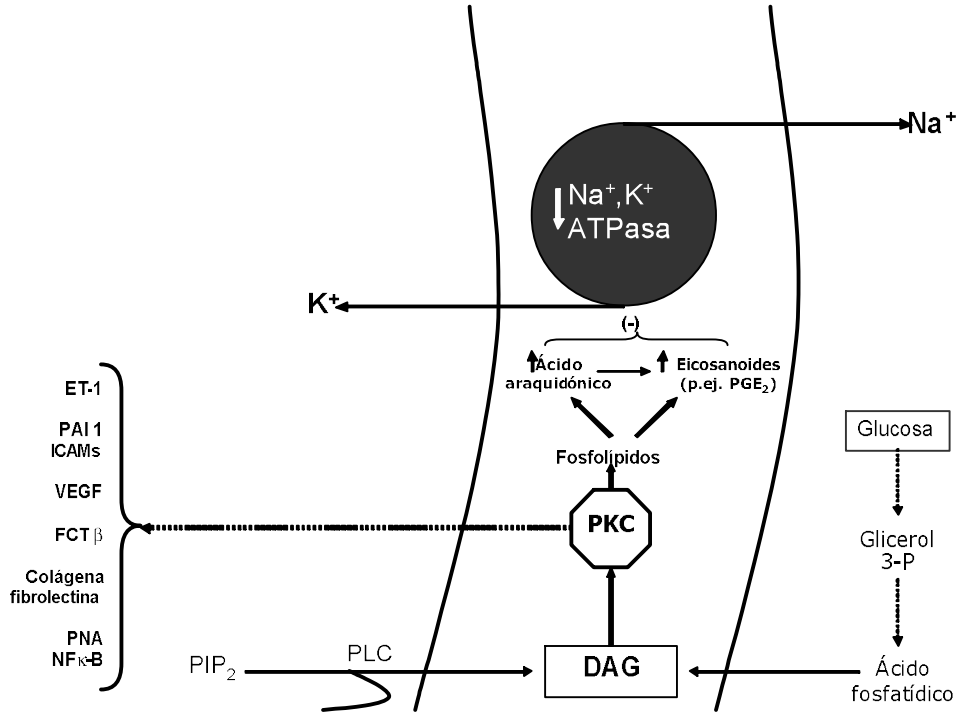


Figura 2. Mecanismos de activación y alteraciones secundarias de la vía diacilglicerol-proteína cinasa C (DAG-PKC). DAG: diacilglicerol; PKC: proteína cinasa C; PLC: fosfolipasa C; PIP_2: difosfato de fosfoinositol; IP_3: inositol trifosfato; PGE_2: prostaglandina E_2; ET-1: endotelina 1; PAI 1: inhibidor del activador del plasminogéno 1; ICAMs: moléculas de adhesión intracelular; VEGF: factor de crecimiento derivado del endotelio vascular; FCT b: factor de crecimiento tisular b; PNA: péptido natriúretico atrial; FN_kB: factor nuclear kappa B.

La activación de la isoforma b2 de la PKC puede causar múltiples alteraciones celulares y funcionales en los tejidos vasculares;[52] por ejemplo, vasoconstricción retiniana por el aumento en la expresión de la endotelina-1 (ET-1), un potente vasoconstrictor que produce hipoxia tisular, la cual induce la liberación del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) que, a su vez, produce aumento de la permeabilidad capilar y micro aneurismas. La activación de la vía DAG-PKC también origina un aumento en la síntesis de prostaglandina PG I_2 y PG E_2, sustancias vasodilatadoras involucradas en la hiperfiltración glomerular relacionada con la diabetes. Además, la PG E_2 disminuye la actividad de la bomba de Na/K ATPasa, modificando así la permeabilidad y la contractilidad celular.[51] Otras alteraciones relacionadas con esta vía son: a) incremento de la actividad del óxido nítrico en la microvasculatura, b) aumento en la expresión de factor de crecimiento transformador b (TGF-b) que se relaciona con el desarrollo de engrosamiento de la membrana basal y c) hipertrofia y fibrosis miocárdica severa.[53]

Aunque se han utilizado sustancias para inhibir la actividad de la PKC (p. ej. la estaurosporina, el H-7 y el GF109203X), no se han podido realizar estudios a largo plazo en humanos debido a la toxicidad elevada de estos medicamentos, ya que no son selectivos para la isoforma b2. Hace poco se reportó que las anormalidades retinianas y la albuminuria en ratas diabéticas pueden disminuir con un inhibidor selectivo de la PKC- b, el LY333531.[54] El uso de antioxidantes, como la vitamina E, también ha mostrado inhibir la activación de la PKC probablemente por menoscabo de las concentraciones de DAG; sin embargo, se necesitan estudios multicéntricos para determinar las consecuencias de la vitamina E en las complicaciones crónicas de la diabetes.[55]

Susceptibilidad genética

La susceptibilidad genética puede ser determinante en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus, principalmente en la nefropatía. En múltiples estudios se ha demostrado que la nefropatía es más frecuente en los sujetos con antecedentes familiares de este padecimiento. En este contexto, en las últimas dos décadas se ha tratado de establecer cuáles son los genes susceptibles de modular el riesgo de complicaciones crónicas. En un principio se buscaron polimorfismos genéticos de las enzimas que participan en el metabolismo de la glucosa a nivel tisular, y posteriormente la búsqueda se ha enfocado a los polimorfismos genéticos relacionados con la disfunción endotelial.[56] En 1997, Ko[57] y col. reportaron que la repetición de un dinucleótido en la región 5´ terminal del gen de la aldosa reductasa (ALR2) se asociaba con la retinopatía temprana en pacientes chinos con diabetes mellitus tipo 2. Después, otro grupo de investigadores encontró que este mismo polimorfismo se vinculó con el desarrollo de nefropatía diabética en individuos con diabetes mellitus tipo 1.[58] Los polimorfismos genéticos más importantes relacionados con las complicaciones crónicas, hasta el momento son: a) el gen de la aldosa reductasa (ALR2);[58] b) de inserción/deleción (I/D) del gen que codifica la enzima convertidora de angiotensina (ACE);[59,60] c) el C825T del gen de la subunidad b-3 de la proteína G-geterotrimérica (GNB3);[61] d) el polimorfismo C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR);[62] y e) los de la apolipoproteína E (APOE).[63] En el cuadro 1 se enumeran algunos de estos polimorfismos y la condición asociada.

Aunque actualmente se están desarrollado múltiples estudios, el nivel de evidencia obtenido en relación con los polimorfismos genéticos y la diabetes mellitus es aún bajo.

Conclusiones

Si bien hemos explicado las teorías metabólicas de manera independiente, es evidente la relación que guardan entre sí. Se ha postulado recientemente que la formación de radicales libres de oxígeno inducida por la hiperglucemia puede, en cierta manera, unificar las cuatro teorías metabólicas responsables de la patogénesis de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Los radicales libres de oxígeno pueden activar a la aldosa reductasa, aumentar la formación de DAG y, en consecuencia, estimular las PKC. Además, la unión de los PFGA con sus receptores específicos, induce la producción de radicales libres que activan al FN-kBe, fomentando la formación de citocinas con acción proinflamatoria.[6] Parece no haber dudas en cuanto al papel de la hiperglucemia crónica como factor etiopatogénico en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus; sin embargo, como se mencionó anteriormente, existen otros factores relacionados que pueden explicar la variabilidad de tales alteraciones entre un individuo y otro. A pesar de que se han utilizado agentes farmacológicos con el fin de inhibir los mecanismos fisiopatológicos responsables de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus, los estudios realizados hasta el momento no han mostrado pruebas

Cuadro 1. Polimorfismos genéticos asociados con el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus

Gen	*Polimorfismo*	*Comentario*	*Referencia*
ECA	I/D	Asociado a nefropatía y macroangiopatía en pacientes asiáticos con diabetes mellitus tipo 2.	67
ALR_2	A-C	Aparición más temprana de retinopatía en pacientes asiáticos con diabetes mellitus tipo 2.	57,66
		Presente en población caucásica con diabetes mellitus tipo 1 y nefropatía.	60
RAGE	C-1152A	Protege contra el desarrollo de nefropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.	37
	G82S	Asociado a manifestaciones cutáneas de microangiopatía (dermatopatía) en población europea.	65
	1704G/T 2184A/G	Aumentan la susceptibilidad para desarrollar dermatosis microvascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.	68
	- 429 C	Aumenta la susceptibilidad para el desarrollo de retinopatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.	38
MTHFR	C677T	Factor independiente de riesgo para nefropatía; también asociado a hiperhomocisteinemia.	62
Bg1	II (+/+)	Factor de riesgo para retinopatía en población japonesa con diabetes mellitus 2.	64
MMP9	C/T,T/T	La presencia de estos polimorfismos favorece el desarrollo de aterosclerosis.	69
	A 21	Confiere protección para el desarrollo de nefropatía.	70
ApoE	E_2	La frecuencia de este alelo se encuentra aumentada en pacientes con nefropatía y diabetes mellitus tipo 2.	63
	E_4	Representa un factor de protección para nefropatía.	
FNT	A 8 (111 pb)	Alto riesgo para desarrollar retinopatía en pacientes hindúes con diabetes mellitus tipo 2.	71
AGT	M235T	Incrementa la albuminuria y el desarrollo de retinopatía y diabetes mellitus tipo 1.	59
AT1	A1166C	Asociado a hipertensión en población alemana con diabetes mellitus tipo 1.	59

ECA: enzima convertidora de angiotensina; ALR_2: aldosa reductasa; RAGE: receptor de PFGA; MTHFR: metilen-etrahidro-folato reductasa; Bg1: alfa2-beta1 integrina; MMP9: metaloproteínas de la matriz extracelular; Apo E: apolipoproteína E; FNT: factor de necrosis tumoral; AGT: angiotensinógeno; AT1: angiotensina 1.

convincentes de sus beneficios, excepto en algunos casos. No obstante, como las bases moleculares de la patogénesis de las complicaciones causadas por la diabetes mellitus no son del todo claras, se están desarrollado nuevos tratamientos, como la administración de dos o más bloqueadores metabólicos con efectos sinérgicos.

REFERENCIAS

1. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients, observed between 1947 and 1973. Diabetes Care 1978;1:168-88.
2. The Diabetes Control and Complications Trial. The Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329:977-86.
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study 33: Intensive blood glucose with sulphonylurea or insulin compare with conventional treatment and a risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998;352:837-53.
4. Ohkuboy O, Kishikawa H, Araki E, *et al.* Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: Randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995;43:960-7.
5. Omar Farouque HM, O´Brien RC, Meredith IT. Diabetes and coronary heart disease- from prevention to intervention: Part 1. Aust NZ J Med 2000;30:351-9.
6. Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M. The missing link: a single unifying mechanism for diabetes complications. Kidney Int 2000;58:26-30.
7. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. Diabetologia 2001;44:129-46.
8. Gómez-Pérez FJ, García-Ramos G, García-Alcalá H, Rull JA. Neuropatía diabética. En Tratado de Diabetología. Gómez-Pérez FJ, Rull JA (editores). 1ª ed. México:Interamericana-McGraw-Hill, 1997:763-82.
9. King GL, Brownlee MB. The cellular and molecular mechanisms of diabetes complications. Endocrinol Metab Clin North Am 1996;25:255-71.
10. McAuliffe AV, Brooks BA, Fisher EJ. Administration of ascorbic acid and aldose reductase inhibitor (tolrestat) in diabetes: effect on urinary albumin excretion. Nephron 1998;80:227-32.

11. Giugliano D, Acampora R, Martella R, DiMario GP, De Rosa N, Missol L, *et al.* Tolrestat in the primary prevention of diabetic neuropathy. Diabetes Care 1995;18:536-41.
12. Chandra A, Srivastava S, Petrash JM. Active side modification of aldose reductase by nitric oxide donors. Biochem Biophys Acta 1997;131:217-22.
13. Pieper GM, Langensiroer P, Siebeneich W. Diabetic-induced endothelial dysfunction in rat aorta: role of hydroxyl radicals. Cardiovasc Res 1997;34:145-56.
14. Wei Y. Oxidative stress and mitochondrial DNA mutations in human aging. Soc Exp Med 1998;217:53-63.
15. Nishikawa T, Edelstein D. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage. Nature 2000;404:787-90.
16. Maillard LC. Action des acides amines sur les sucres: Formation des melanoiddines par voie methodique. C R Acad Sci [III] 1912;154:66.
17. Brownelee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. New Engl J Med 1988;318:1315-21.
18. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. Diabetes Care 1992;15:1835-43.
19. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications a new perspective on a old paradigm. Diabetes 1999;48:1.
20. Thornalley PJ. Pharmacology of methylglyoxal. Gen Pharmacol 1996;27:565-73.
21. Thornalley PJ, Langborg A, Minhas HS. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-DG in the glycation of proteins. Biochem J 1999;344:109-16.
22. Raj DSC, Choudhury D, Welbourne TC, Levi M. Advanced glycation end products: A nephrologist´s perspective. Am J Kidney Dis 2000;35:365-80.
23. Makita Z, Vlassara H, Rayfield EJ, Cartwright K, Friedman EA, Rodby R, *et al.* Hemoglobin-AGE: A circulating marker of advanced glycosylation. Science 1992;258:651-3.
24. Smith MA, Taneda S, Richey PL, Miyata S, Yan SD, Stern D, *et al*. Advanced maillard reaction end products are associated with Alzheimer disease pathology. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:5710-4.
25. Bierhaus A, Hofman MA, Ziegler R, Narwoth PP. AGE and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes. I. The AGE concept. Cardiovasc Res 1998;37:586-600.
26. Chiarelli F, de Martino M, Mezzetti A, *et al.* Advanced glycation end-products in children and adolescents with diabetes mellitus: relation to glycaemic control and early microvascular complications. J Pediatr 1999;34:486-91.
27. Nicholl ID, Bucala R. AGE and cigarette smoking. Cell Mol Biol 1998;44:1025-33.
28. Papanastasiou P, Grass L, Rodela H, Patrikarea A, Oreopoulos D, Diamandis EP. Immunological quantification of advanced glycosylation end products in the serum of patients on hemodyalisis or CAPD. Kidney Int 1994;46:216-22.
29. Sano H, Higashi T, Matsumoto K, *et al.* Insulin enhances macrophage scavenger receptor mediated endocytic uptake of advanced glycated end products. J Biol Chem 1998;273:8630-7.
30. Muller DC, Elahi D, Tobin JD, Andres R. The effect of age on insulin resistance and secretion: A review. Semin Nephrol 1996;16:289-98.
31. Paul RG, Bailey AJ. The effect of advanced glycation end product formation upon cell-matrix interaction. Biochem Cell Biol 1999;31:653-60.
32. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Non-enzymatic glycosylation products on collagen covalently trap low-density lipoprotein. Diabetes 1985;34:938-41.
33. Brownlee M. Glycation and diabetes complications. Diabetes 1994; 43:836-41.
34. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilation in experimental diabetes. J Clin Invest 1991;87:432-8.
35. Thornalley PJ. Cell activation by glycated proteins, AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGE. Cell Mol Biol 1998;44:1013-23.
36. Pricci F, Leto G, Amadio L, Iacobini C, Romeo G, Cordone S,*et al.* Role of galectin-3 as a receptor for advanced glycosylation end products. Kidney Int 2000;58:S31-S39.
37. Poirier O, Nicaud V, Vionnet N, *et al.* Polymorphism screening of four genes encoding advanced glycation end-product putative receptors. Association study with nephropathy in type 1 diabetic patients. Diabetes 2001;50:1214-7.
38. Hudson BI, Stickland MH, Futers TS, Grant PJ. Effects of novel polymorphisms in the RAGE gene on transcriptional regulation and their association with diabetic retinopathy. Diabetes 2001;50:1505-11.
39. Anderson MM, Reqeuna JR, Crowley JR, Thorpe SR, Heinecke JW. The myeloperoxidase system of human phagocytes generates N-epsilon-(carboximethyl)lysine in proteins: a mechanism for producing advanced glycation end-products at sites of inflammation. J Clin Invest 1999; 104:103-13.
40. McPherson JD, Shelton BH, Walton DJ. Role of fructose in glycation and cross linking of proteins. Biochem 1988; 27:1901-7.
41. Giardiano I, Fard AK, Hatchell DL, Brownlee M. Aminoguanidine inhibits reactive oxygen species formation, lipid peroxidation and oxidant induced apoptosis. Diabetes 1988;47:1114-20.
42. Bucala R. Lipid and lipoprotein modification by AGE´s: role in atheroesclerosis. Exp Physiol 1997;82:327-37.
43. Appel G, Bolton K, Freedman B, *et al.* Pimagedine lowers total urinary protein and slows progression of overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. Am J Soc Nephrol 1999;10:153.
44. Raskin P, Caltran D, William M, *et al.* Pimagedine reduces progression of retinopathy and lowers lipid concentrations in patients with type 1 diabetes. Am J Soc Nephrol 1999;10:184.
45. Whittier F, Spinowitz B, Wuerth JP, *et al.* Pimagedine safety profile in patients with type 1 diabetes. J Am Soc Nephrol 1999;10:179A.
46. Kallenberg CG, Mulder AH, Tervaert JW. Antineutrophil cytoplasmatic antibodies: a still growing class of auto-antibodies in inflammatory disorders. Am J Med 1992;93:675-82.
47. Cooper ME, Thallas V, Forbes J, *et al.* The cross-link breaker, N-phenacylthiazolium bromide prevents vascular advanced glycated end-product accumulation. Diabetologia 2000; 43:660-4.
48. Nakamura S, Makita Z, Ishikawa S, Yasumura K, Fujii W, Yanagisawa K, *et al.* Progression of nephropathy in sponta-

neous diabetic is prevented by OPB-9195, a novel inhibitor of advanced glycation. Diabetes 1997;46:895-99.
49. Sebekova, K, Schinzel R, Munch G, Krivosikova Z, Dzurik R, Heidland A. Advanced glycation end-product concentrations in sub-totally nephrectomised rats: beneficial effects of angiotensin II receptor I antagonist losartan. Miner Electrolyte Metab 1999;25:380-83.
50. Inoguchi T, Battan R, Handler E, Portsman JR, Heath W, King GL. Preferential elevation of protein kinase C isoform BII and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:11059-63.
51. Koya D; King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. Diabetes 1998;47:859-66.
52. King GL, Kunisaki M, Nishio Y, Inoguchi T, Shiba T, Xia P. Biochemical and molecular mechanisms in the development of diabetic vascular complications. Diabetes 1996;45:S105-S108.
53. Wakasaki H, Koya D, Schuen FJ, Jirousek MR, Ways DK, Hoit BD, *et al.* Targeted over expression of protein kinase C isoform in myocardium causes cardiomyopathy. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:9320-5.
54. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, *et al.* Amelioration of vascular dysfunction in diabetic rats by an oral PKC b inhibitor. Science 1996;272:728-31.
55. Kunisaki M, Bursell S-E, Clermont AC, Ishii H, Ballas LM, Jirousek MR, *et al.* Vitamin E prevents diabetic-induced abnormal retinal blood flow via the diacylglycerol-protein kinase C pathway. Am J Physiol 1996;260:E239-246.
56. Marre M. Genetics and the prediction of complications in type 1 diabetes. Diabetes Care 1999;22(suppl 2):B53-B58.
57. Ko BCB, Lam KSL, Wat NMS, Chung SSM. An (A-C)n dinucleotide repeat polymorphic marker at 5´ end of the aldose reductase gene is associated with early-onset diabetic retinopathy in NIDDM patients. Diabetes 1995;44:727-32.
58. Heesom AE, Hibberd ML, Millward A, Demaine AG. Polymorphism in the 5´-end of the aldose reductase gene is strongly associated with the development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. Diabetes 1997;46:287-91.
59. Van Ittersum FJ, de Man AM, Thijssen S, *et al.* Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and complications of insulin dependent diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 2000;15:1000-3.
60. Ha SK, Seo JK. Insertion/deletion polymorphism in ACE gene as a predictor for progression of diabetic nephropathy. Kidney Int 1997;60:s28-s32.
61. Shcherbak NS, Schwartz EL. The C825T polymorphism in the G-protein b3 subunit gene and diabetic complications in IDDM patients. Journal of Human Genetics 2001;46:188-91.
62. Shcherbak NS, Shutskaya ZhV, Sheidina AM, Larionova VI, Schwartz EL. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in IDDM patients. Molecular Genetics and Metabolism 1999;68:375-8.
63. Shcherbak NS, Apolipoprotein E gene polymorphism is not a strong risk factor for diabetic nephropathy and retinopathy in Type I diabetes: case-control study. BMC Medical Genetics 2001;2:8-12.
64. Matsubara Y, Murata M, Maruyama T, *et al.* Association between diabetic retinopathy and genetic variations in alpha 2 beta 1 integrin, a platelet receptor for collagen. Blood 2000;95:1560-4.
65. Kaòkova K, Vaškù A, Hájek A, Záhejský J, Vaškù V. Association of G8 2S polymorphism in the RAGE gene with skin complications in type 2 diabetes. Diabetes Care 1999;22:1745.
66. Ichikawa F, Yamada K, Ishiyama-Shigemoto S, Yuan X, Nokana K. Association of an (A-C)n dinucleotide repeat polymorphic marker at the 5´-region of the aldose reductase gene with retinopathy but not with nephropathy or neuropathy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetic Med 1999;744-8.
67. Wong TY, Szeto CC, Chow KM, Cjan JC, Li PK. Contribution of gene polymorphisms in the renin-angiotensin system to macroangiopathy in patients with diabetic nephropathy. Am J Kidney Dis 2001;38:9-17.
68. Kankova A, Zahejsky J, Marova I, *et al.* Polymorphisms in the RAGE gene influence susceptibility to diabetes-associated microvascular dermatoses in NIDDM. J Diabetes Complications 2001;15:185-92.
69. Pollanen PJ, Karhunen PJ, Mikkelsson J, *et al.* Coronary artery complicated lesion area is related to functional polymorphism of matrix metalloproteinase 9 gene: an autopsy study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;9:1446-50.
70. Maeda S, Haneda M, Guo B, *et al.* Dinucleotide repeat polymorphism of matrix metalloproteinase-9 gene is associated with diabetic nephropathy. Kidney Int 2001; 60:1428-34.
71. Kumarmanickavel G, Sripriya S, Vellanki RN, *et al.* Tumor necrosis factor allelic polymorphism with diabetic retinopathy in India. Diabetes Res Clin Pract 2001;54:89-94.

Med Int Mex 2002;18(4):195-9

Artículo de revisión

Manejo de la hipertensión arterial en pacientes con diabetes mellitus. La evidencia a raíz de los grandes ensayos clínicos

Alberto Francisco Rubio Guerra, José Juan Lozano Nuevo,* Germán Vargas Ayala,* Leticia Rodríguez López,* Harisbe Garrido Pérez**

Resumen

La hipertensión en la diabetes mellitus aumenta en forma importante el riesgo de padecer cardiopatía isquémica y complicaciones microvasculares, y acelera la progresión de la nefropatía. En estos casos, es prioritario mantener un control adecuado de la presión arterial; sobre todo, con valores de T/A menores a los convenientes en el sujeto no diabético. Hace poco se publicaron estudios que incluyen pacientes diabéticos hipertensos. En este artículo revisamos las estrategias de manejo de la hipertensión en el individuo con diabetes mellitus que se han diseñado a partir de tales trabajos.

Palabras clave: hipertensión arterial, diabetes mellitus, manejo.

Abstract

The association of hypertension and diabetes increases the risk of cardiac and microvascular complications for the patients. Moreover, high blood pressure facilitates the progression of diabetic nephropathy. Hypertension control in diabetic patients is prioritary for the prevention of cardiac and renal complications, it is accepted to begin drug therapy with blood pressure in lower values than those accepted for non-diabetic patients. However, recommendations are based in studies with a great number of non-diabetic hypertensive patients. Recently several studies with diabetic-hypertensive patients have been published, in this paper, we review the therapeutic strategies for the management of hypertensive diabetic patients on the basis of those clinical trials.

Key words: high blood pressure, diabetes mellitus, management.

La hipertensión arterial (HTA) es dos veces más frecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que en sujetos normotensos y aumenta en forma importante el riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares, enfermedad vascular cerebral y daño renal, y triplica el riesgo de muerte cardiovascular prematura.[1]

Los diabéticos, además, suelen tener otros factores de riesgo cardiovascular, tales como trastornos de los lípidos (con aumento de lipoproteínas de baja densidad y disminución de las de alta densidad), sobrepeso, alteraciones de la coagulación y del sistema fibrinolítico, incremento de las concentraciones séricas del inhibidor del activador del plasminógeno 1 y de la lipoproteína (a), que contribuyen a elevar el riesgo cardiovascular del enfermo y deben ser tomados en cuenta al determinar el tratamiento adecuado.[2]

* Clínica de Hipertensión Arterial, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ticomán, SS.

Correspondencia: Dr. Alberto F. Rubio Guerra, Hospital General de Ticomán, Plan de San Luis s/n esq. Bandera, col. Ticomán, México, DF, CP 07330. Tel./fax: 5754-3939. E-mail: clinhta@hotmail.com
Recibido: abril, 2002. Aceptado: mayo, 2002.

La hipertensión arterial tiene efectos diferentes en el paciente con diabetes mellitus tipo 1 que en el paciente con tipo 2; en el cuadro 1 se muestran las principales diferencias entre ambos tipos de diabetes. En esta revisión, nos enfocaremos al manejo del paciente hipertenso con diabetes mellitus tipo 2, dado que las recomendaciones para el manejo del hipertenso diabético tipo 1 están bien fundamentadas en los estudios de que disponemos.[3]

Tanto las guías de la OMS como el sexto reporte del Comité para el estudio y manejo de la hipertensión arterial, consideran al paciente hipertenso con diabetes mellitus tipo 2, independientemente de sus cifras de presión arterial, como un sujeto en riesgo elevado para sufrir complicaciones cardiovasculares, y sugieren el inicio del tratamiento farmacológico a partir de 130/85 mmHg.[4] Además, el Comité Ejecutivo para Hipertensión y Diabetes de la National Kydney Foundation, en sus guías de tratamiento, sugiere un enfoque más agresivo en el manejo de los hipertensos con diabetes mellitus tipo 2, iniciando a partir de 130/80 mmHg.[5]

El tratamiento intensivo de la hipertensión arterial en este tipo de pacientes provoca una reducción significativa de la

mortalidad cardiovascular; de hecho, el estudio UKPDS demostró que las cifras de presión diastólica son un factor de riesgo más importante que la glucemia en el infarto de miocardio mortal y no mortal.[6]

Cuadro 1. Comportamiento de la hipertensión arterial en los diferentes tipos de diabetes mellitus

	Diabetes mellitus 1	*Diabetes mellitus 2*
Causa	Nefropatía	Síndrome de resistencia a la insulina
Inicio	Al desarrollar microalbuminuria	Coexiste, de hecho 33% de los pacientes son hipertensos al diagnosticar diabetes mellitus
Tratamiento	Inhibidores de la ECA	Lograr cifras < 130/80 mmHg independientemente del tipo de fármaco usado
Resultados del tratamiento	Iniciado en forma oportuna y enérgica reduce necesidad de diálisis en 21 a 60%[3]	32% de reducción en muertes relacionadas con diabetes mellitus tipo 2, 44% de reducción en EVC y 37% de reducción en complicaciones microvasculares[6] 22% de reducción en IAM[8]

La nefropatía diabética es la causa más común de enfermedad renal terminal y es causada, en parte, por la presión arterial, la presión intraglomerular y la producción mesangial de endotelina.[1,7] En los pacientes diabéticos las concentraciones de proteinuria correlacionan en forma directa no sólo con la progresión de la nefropatía, sino también con la mortalidad cardiovascular. Diversos estudios han probado que la disminución de la presión arterial reduce la proteinuria y la probabilidad de padecer nefropatía.[5,6]

El tratamiento del paciente hipertenso con diabetes mellitus tipo 2 debe iniciarse –como en todo paciente hipertenso– con modificaciones del estilo de vida, tales como reducción de peso, dieta baja en sodio y grasas saturadas, un programa racional de ejercicio (tomando en cuenta las limitaciones potenciales secundarias a la neuropatía). Si las cifras de presión arterial superan 130/85 mmHg, según la OMS, o 130/80 mmHg, según la National Kidney Foundation y nuestra clínica de hipertensión, es necesario agregar fármacos.[2,4]

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se han considerado los fármacos de elección en el manejo de estos pacientes, en particular por su efecto sobre la proteinuria. A esto hay que añadir que el estudio HOPE mostró una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular en hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con IECA.[8]

En investigaciones recientes se han comprobado los efectos benéficos de otros fármacos; el estudio UKPDS demostró que el captopril es tan efectivo como el atenolol para reducir el riesgo de microangiopatía diabética, enfermedad vascular cerebral, cardiopatía isquémica y muertes relacionadas con la diabetes, siempre que se logren reducciones importantes de la presión arterial. Es importante señalar que las cifras consideradas como adecuadas en este estudio (<150/85 mmHg), así como las logradas (144/83 con captopril y 143/81 con atenolol), superaban con mucho las recomendaciones actuales.[6]

A pesar de la controversia sobre los bloqueadores del calcio de los últimos años, los resultados del análisis de los pacientes diabéticos incluidos tanto en el estudio HOT,[9] como en el Sist.-Eur,[10] corroboraron que las dihidropiridinas también reducen las complicaciones cardiovasculares siempre y cuando se reduzcan las cifras de presión diastólica por debajo de los 85 mmHg. Además, el estudio ABCD mostró que siempre que se logren cifras de presión arterial <138/86 mmHg, la nisoldipina y el enalapril son igualmente eficaces para estabilizar la función renal y disminuir la mortalidad en general, aunque se encontró mayor mortalidad cardiovascular en quienes recibieron nisoldipina, lo que pareció deberse más a un efecto benéfico del enalapril que a una acción deletérea de la nisoldipina.[11] Debe tenerse en cuenta que fármacos como verapamil y diltiazem son más eficaces para reducir la proteinuria que las dihidropiridinas.[12]

Las tiazidas en dosis bajas (12.5 mg de hidroclorotiazida al día) también han demostrado su utilidad y seguridad, ya que causan reducciones en la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular y vascular cerebral, además de que a esa dosis no hay alteraciones metabólicas importantes. Estos fármacos potencializan el efecto hipotensor de los IECA y son particularmente útiles en sujetos sodio-sensibles o con volumen plasmático expandido, situaciones ambas comunes en la diabetes mellitus tipo 2. En el caso de tener valores de creatinina superiores a 2 mg/dL, deberán preferirse diuréticos de asa.[12,13]

De acuerdo con los resultados del estudio ALLHAT, los bloqueadores alfa (prazosín, terazosín, doxazosín) no deben usarse como monoterapia en el manejo de estos

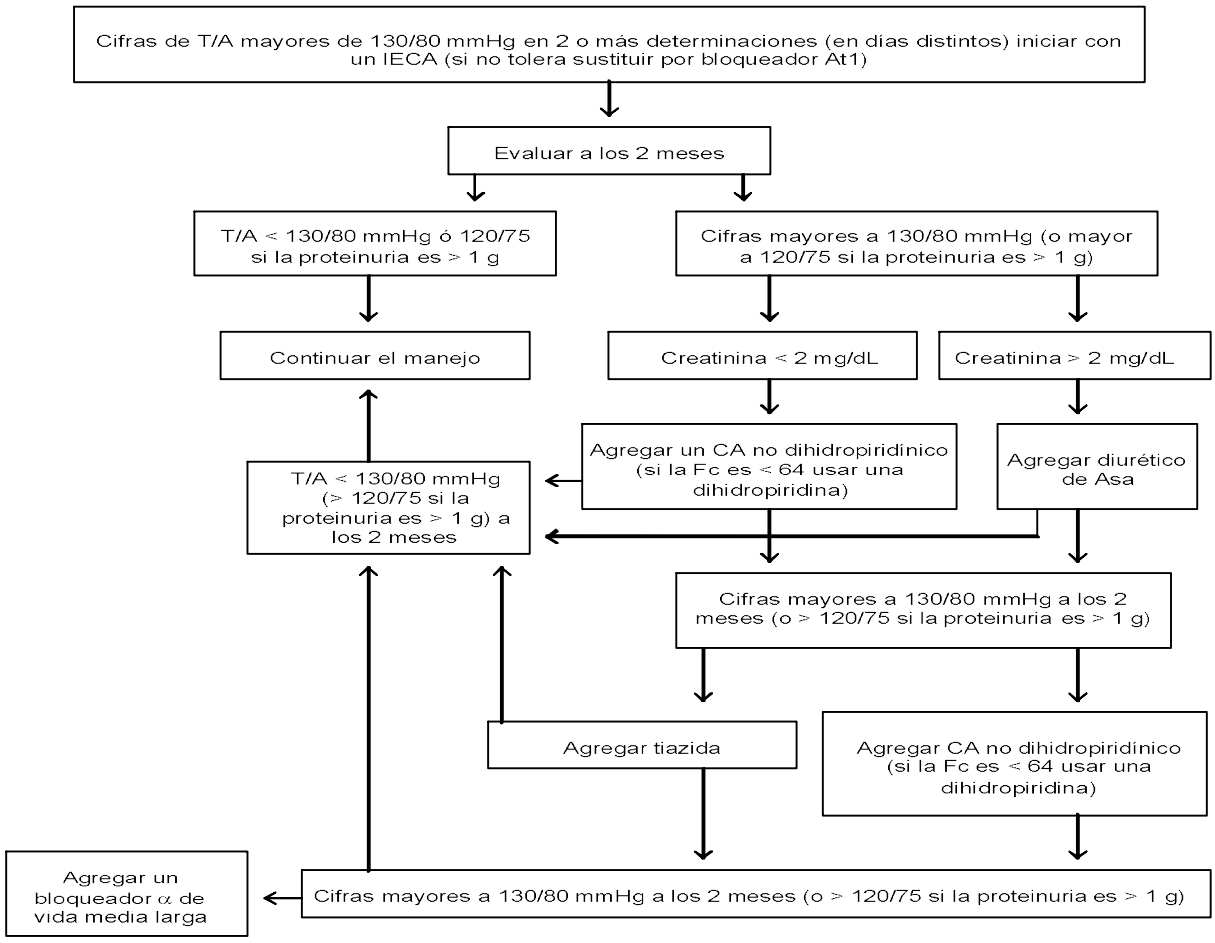


Figura 1. Recomendaciones para el manejo del paciente con diabetes mellitus 2 hipertenso.

pacientes, pues aumentan la mortalidad cardiovascular.[14]

En cuanto a los bloqueadores beta, el estudio UKPDS mostró su eficacia en reducir el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos hipertensos;[6] sin embargo, deben usarse con precaución en diabéticos tipo 2, porque pueden enmascarar las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia.[12]

Es importante señalar que el subanálisis del estudio CAPP (Captopril Prevention Project) para pacientes diabéticos encontró al captopril superior a los diuréticos y bloqueadores beta para prevenir episodios cardiovasculares en pacientes con pobre control metabólico.[15]

Hace poco, se publicaron estudios sobre bloqueadores de los receptores AT1 de angiotensina, en donde se demuestra un claro efecto nefroprotector en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2,[16,17] así como una reducción significativa en la mortalidad cardiovascular.[11]

Sin embargo, y como se comentó previamente, para lograr las cifras de presión arterial recomendadas, la mayoría de los pacientes requerirá más de un fármaco (en el UKPDS, 30% tomó tres medicamentos para lograr cifras < 142/82). Además de la necesidad de las asociaciones para lograr el control antihipertensivo, las combinaciones parecen ofrecer beneficios adicionales a la monoterapia en lo que se refiere a reducir el riesgo cardiovascular.[12,13]

En el estudio UKPDS se observó una ventaja adicional con la combinación captopril/atenolol;[6] en tanto que en el FACET la asociación de fosinopril con amlodipina es mejor

Cuadro 2. Recomendaciones de manejo en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 y características especiales

Condición	*Iniciar*	*2ª opción o agregar*
Cardiopatía isquémica	IECA	βbloqueador
Insuficiencia cardiaca	IECA	Tiazida
Intolerancia a IECA	Bloqueador AT1	Verapamil
Hipertensión sistólica aislada	Dihidropiridina	IECA

que cada uno de los fármacos por separado para reducir complicaciones cardiovasculares en diabéticos hipertensos.[18] Bakris encontró que en cifras de presión arterial similares, la unión de un IECA con verapamil es más eficaz que los fármacos por separado para detener el deterioro renal de estos pacientes.[19]

Nuestro grupo demostró que la combinación de un inhibidor de la ECA (trandolapril) con un calcioantagonista no dihidropiridínico (verapamil) es eficaz para detener el deterioro renal y lograr el control de la presión arterial y la proteinuria en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 que no respondieron adecuadamente a un inhibidor de la ECA.[20]

Aunque hoy en día no hay suficiente información proveniente de estudios clínicos que determinen la mejor combinación para manejar a estos pacientes, la evidencia disponible nos permite recomendar un IECA con un antagonista del calcio para disminuir el riesgo cardiovascular y ofrecer la mayor protección nefrítica.[1,19,20] En la figura 1 se muestra el algoritmo de manejo que utilizamos en nuestra clínica de hipertensión.

No debemos olvidar que hay que evaluar las características de los sujetos para determinar el tratamiento adecuado; por ejemplo, en los que padecen nefropatía, un bloqueador de los canales del calcio no dihidropiridínicos (como el verapamil) será preferible a una dihidropiridina, porque aquéllos dilatan la arteriola eferentey reducen la presión intraglomerular.[12,21] En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión sistólica aislada, la mejor opción es una dihidropiridina, ya que existe mayor riesgo cardiovascular absoluto.[10,12] En el cuadro 2 se dan algunos lineamientos de nuestra clínica de hipertensión para el manejo de los enfermos de acuerdo con sus condiciones clínicas, resaltando el hecho de que son solamente recomendaciones para prevenir las complicaciones, pero las características propias de cada paciente son las mejores guías de decisión.

Es fundamental recalcar la necesidad de no limitarse a controlar las cifras de presión arterial de estos individuos (a menos de 130/80 mmHg, e incluso < 120/70 si hay proteinuria de 24 horas mayor a un gramo), sino también los demás factores de riesgo cardiovascular, particularmente de la glucemia y las lipoproteínas de baja densidad, pues sólo de esa manera se podrá lograr reducir el riesgo cardiovascular (y renal) de estos individuos y ofrecerles un real beneficio en cuanto a la calidad y esperanza de vida.

También es importante resaltar el hecho de que las cifras de presión sistólica y diastólica deben controlarse. Ahora sabemos que la presión sistólica tiene más impacto en la mortalidad cardiovascular que la diastólica, y disminuir sólo esta última aumenta las cifras de presión del pulso, con lo que crece el riesgo de mortalidad cardiovascular.[22]

REFERENCIAS

1. Ruilope LM, De la Sierra A, Moreno E, y col. Prospective comparison of therapeutical attitudes in hypertensive type 2 diabetic patients uncontrolled on monotherapy. A randomized trial: the EDICTA study. J Hypertens 1999;17:1917-23.
2. Caballero FJ, Rubio AF, Vargas G, Maceda A, Lozano JJ. Aterosclerosis carotidea e iliaca en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina. Med Int Mex 1997;13:259-62.
3. Molitch ME. Management of early diabetic nephropathy. Am J Med 1997;102:392-8.
4. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999;17:151-83.
5. Bakris GL. Lower blood pressure goals for patients with diabetes: The National Kidney Foundation Consensus Report. J Clin Hypertens 2000;2:369-371.
6. High blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-13.
7. Moreno MV, Rubio AF, Rodríguez L, Lozano JJ. Causas de Insuficiencia Renal Crónica. Hospital General de Ticomán 1988-1944. MIM 1996;12:159-62.
8. Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000;355:253-9.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, y col. Effects of intensive blood – pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the

Hypertension Optimal Treatment randomised trial. Lancet 1998;351:1755-62.
10. Staessen JA, Fagal R, Lutgarde T, *et al*. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic Hypertension. Lancet 1997;350:757-64.
11. Palatini P. Management of hypertension in the diabetic patient. In Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL. Hypertension 2001 Mc Graw Hill. Parma pp 201-207.
12. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. High blood pressure and Diabetes Mellitus. Are all antihipertensive drugs created equal? Arch Intern Med 2000;160:2447-52.
13. Bakris GL. Management of hypertensive patients with diabetic nephropaty. In Izzo JL. Black HR. Hypertension Premier. 1999. American Heart Association Dallas, pp 421-3.
14. Kaplan NM. Management of hipertensión in patients with type 2 diabetes mellitus: Guidelines based on current evidence. Ann Intern Med 2001;135:1079-83.
15. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. for the CAPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/ __blocker-based treatment regimen. Diabetes Care 2001;24:2091-6.
16. Brenner B, Cooper ME, De Zeeuw D y col. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.
17. Lewis E, Hunsicker L, Clarke WR, y col. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-60.
18. Tatti P, Pahor M, Byington R, y col. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998;21:597-603.
19. Bakris G, Weir MR, DeQuatro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor /calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. Kidney internacional 1998;54:1283-9.
20. Rubio AF, Treviño CJ, Vargas G, Narváez JL, Lozano JJ, Rodríguez L. Trandolapril-verapamil reduces proteinuria in diabetic hypertensive patients insufficiently pretreated with an ACE inhibitor and in spite of a poor glycemic control. (Abstract) Am J hypertens 2000;13:54A.
21. Marie BK, Bakris GI. Effects of different calcium antagonists on proteinuria associated with diabetes mellitus. Ann Intern Med 1990;113:987-8.
22. Trejo N, Rubio AF, Rodríguez L, Lozano JJ, Vargas G, Domínguez RS. Efectos del perindopril *vs* amlodipino sobre la presión del pulso en el manejo de sostén de pacientes con hipertensión descontrolada. Rev Mex Aterosc Prev Card 2001;4:33-36.

Artículo de opinión

Motivación para aprender

Eugenio L. Flamand, Pilar Arellano Mejía***

El desarrollo humano exitoso requiere de la adquisición de una gran variedad de conocimientos y de numerosas habilidades y destrezas; es decir, el triunfo en la vida o en cualquier actividad está sustentado en el hecho de tener las habilidades indispensables y los conocimientos para desarrollar la función que nos está encomendada.

¿Cómo se adquieren esos conocimientos, esas habilidades y esas destrezas?

El único medio es el aprendizaje y uno de los factores psicoeducativos que más influyen en él es la motivación, que es la razón real o el objetivo final de este ensayo: la motivación para aprender.

Motivación se deriva del latín *movere*, que significa moverse o "estar listo para entrar en acción". Otra manera de definir la motivación es afirmar que es "algo que energiza y dirige la conducta", o dicho en otra forma "es lo que induce a una persona a llevar a la práctica una acción".

Pero en el plano pedagógico, motivación tiene otro significado; para algunos autores quiere decir "proporcionar motivos" y para otros estudiosos del problema tiene una acepción más amplia: "estimular la voluntad de aprender".

Es un término general que se aplica a impulsos, deseos, necesidades, anhelos y fuerzas similares que guían la conducta de los seres humanos.

Ésa fue la razón por la que los antiguos preceptores afirmaron que los dos deberes más importantes de un maestro eran: *capacitar* a sus alumnos para que supieran hacer las cosas y *motivarlos* para que las hicieran bien, a tiempo y con agrado.

¿Cuáles son los propósitos motivacionales que perseguimos con la capacitación? Los estudios y la experiencia han demostrado que básicamente son cuatro, a saber:

- Despertar el interés de los alumnos en un asunto o en un tema.
- Estimular el deseo de aprender, todo lo posible, sobre la materia.
- Dirigir la atención y los esfuerzos hacia la necesidad de dominarla.
- Orientar esos intereses hacia el logro de los objetivos señalados.

Claro que todo lo que los tecnólogos educativos llaman "planeación didáctica" podríamos sintetizarlo diciendo que el papel de la motivación en la enseñanza es "despertar la voluntad o el deseo de aprender".

Un problema básico en el tema que estamos tratando es precisar cuáles son las condiciones idóneas que permiten la adquisición de nuevos conocimientos y, sobre todo, su aplicación cuando se necesitan; aunque el tema se ha prestado a discusión, pensamos que son dos:

- Querer aprender.
- Saber pensar.

El siguiente asunto que debe definirse es la dependencia de la motivación, y entonces surge la pregunta que debe contestarse a satisfacción:

¿De quién o de quiénes depende la motivación?

Es evidente que del sujeto receptor; es decir, del alumno y lógicamente del emisor o maestro o instructor, pero también del contexto de la clase o materia a tratar y de los principios del diseño de la enseñanza.

Desde el punto de vista del alumno, los motivos para aprender son sus metas, sus perspectivas y sus expectativas, pero también sus atributos o atribuciones.

La motivación de tipo intrínseco es: "estudio porque quiero aprender", "trabajo porque me gusta". La motivación de tipo extrínseco: "estudio por las notas", "trabajo porque tengo muchas cuentas que pagar".

Las metas son muy variadas y, lógicamente, personales, pero se pueden citar como sigue: fundamentalmente conseguir aprender, es decir, adquirir el conocimiento, y como resultado alcanzar el éxito, la meta o los objetivos planeados. Con frecuencia, la finalidad es evitar el fracaso, o ser valorado, aunque también a menudo es obtener una recompensa o eludir un castigo.

* Director de Enseñanza, Investigación y Desarrollo.
** Psicóloga educativa. Dirección de Enseñanza, Investigación y Desarrollo.
Clínica Londres, México.

El papel del profesor en la motivación de los alumnos para aprender es relativamente sencillo, y consiste básicamente en su actuación, en el ejemplo que proporciona y en el mensaje que lleva su discurso. También influyen la organización de su trabajo y el comportamiento que exige de sus alumnos durante los procesos de enseñanza.

Un profesor o un maestro puede motivar a sus alumnos mostrándoles el valor del aprendizaje, o enseñándoles a considerar modificable la capacidad intelectual, a centrar la atención en la experiencia y a facilitar su libertad o autonomía didáctica.

Su papel radica, asimismo, en tener presente que cada alumno es único; en saber reconocer qué lo motiva como individuo aislado y qué cosa motiva a otro, ayudando a desplegar el potencial que cada persona tiene y utilizándolo como recurso de ventajas comparativas.

Al tratar el tema de la motivación para el aprendizaje debe precisarse qué es lo que se entiende por aprender. Los estudiosos del problema han coincidido en afirmar que "aprender es adquirir el conocimiento de algo por medio del estudio o de la experiencia" y que los motivos son múltiples y con frecuencia coincidentes.

¿Qué nos motiva para aprender?

Es obvio que estamos dando respuesta a más de una de nuestras necesidades básicas: "la necesidad de autorrealización", "de estima", "de aceptación". Pero podemos listar los motivos así:

- El interés
- La curiosidad
- La imitación
- El conocimiento mismo
- El recibir un premio
- El evitar un castigo

Siempre se ha considerado el interés como un factor fundamental, aunque debemos aceptar que conlleva muchas y muy variadas facetas como son: interés por ser mejor, por tener más, por saber más, por ser reconocido, por ser aceptado por un grupo o una asociación, por la propia superación personal o por combatir la insatisfacción.

Con frecuencia se supone que debe haber otras causas, y entonces se piensa en la recompensa, debido a que un principio básico en psicología conductista afirma que las personas repiten las respuestas que son premiadas y se inhiben ante las respuestas que son objeto de castigos, pero es más claro para la psicología clínica si consideramos que el principio general de la motivación, como una necesidad que se convierte en un deseo, causa tensión por obtener el objeto deseado y que esta tensión nos lleva a realizar acciones para finalmente experimentar una sensación de satisfacción o de placer al alcanzar una meta, un objetivo que nos parece, al principio del proceso, lejano y a la vez difícil de lograr.

Las conclusiones que podemos considerar son las siguientes:

1. Para tener éxito se necesita adquirir conocimientos.
2. Para adquirir conocimientos es necesario el aprendizaje.
3. Para aprender satisfactoriamente debe haber una motivación suficiente y poderosa, que nos impulse a alcanzar nuestras metas.
4. La motivación pedagógica es el arte de despertar el deseo de aprender de nuestros alumnos, de nuestros residentes y de nuestros semejantes.

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Med Int Mex 2002;18(4):202-3

Tendencias de la práctica de la medicina interna

Las enfermedades crónicas

*Alberto Lifshitz**

Como brazo eferente de la transición epidemiológica, ha surgido un numeroso subconjunto de enfermos que, a diferencia de los que pueden recuperar su salud mediante las intervenciones apropiadas, tienen que convivir con su padecimiento lo que les resta de vida. Al identificarse a la medicina interna como la especialidad que atiende las enfermedades de alta prevalencia en los adultos, y al surgir disciplinas que van menguando un tanto el campo del internista, como ocurre con la especialidad en cuidados intensivos o en urgencias, se va delineando como una auténtica tendencia de la práctica de la medicina interna la atención de pacientes con enfermedades crónicas predominantemente.

La diferencia entre una enfermedad aguda y una crónica no es sólo la duración de los síntomas, pues traen aparejados algunos atributos que las hacen distintas. La mayoría de los médicos hemos sido formados en el modelo de la enfermedad aguda, el que también se ubica preponderantemente en las expectativas de la sociedad. Este modelo se resume en tres momentos: 1) un sujeto previamente sano pierde la salud de manera más o menos súbita y acude al médico; 2) éste interviene y 3) el paciente recupera la salud previa en un plazo relativamente breve. La intervención del médico es fundamental, pues una prescripción oportuna o una maniobra terapéutica apropiada no sólo restituyen la salud perdida, sino que evitan complicaciones y secuelas. El pensamiento médico se centra en tres elementos: cómo se llama la enfermedad (diagnóstico nosológico), qué probabilidades tiene de recuperarse (pronóstico) y qué tengo yo que hacer para lograr esta recuperación (tratamiento). En la enfermedad crónica la situación es diferente. La expectativa del paciente puede ser la de recuperarse con una receta o una intervención quirúrgica, igual que en la enfermedad aguda. La primera información que el médico proporciona debe acotar esta expectativa. Dado que el paciente tendrá que contender con su enfermedad durante el tiempo que le reste de vida, tiene que estar preparado para enfrentar todos los hechos fortuitos, seguir haciendo su vida aunque esté enfermo y tomar decisiones por sí mismo, incluyendo auténticas decisiones terapéuticas. Esto significa que la principal intervención del médico es la educativa, más que la prescriptiva; que el enfermo tiene que ser "empoderado" (del inglés *empowerment*) para manejarse autónomamente; que más que propiciar la dependencia del paciente con respecto del médico habría que favorecer su autonomía, y que el médico se convierte en asesor y educador, pero ya no es el que toma todas las decisiones, aunque todas ellas se hagan buscando el bien del enfermo. Habría que reconocer que los internistas actuales hemos mostrado algunas limitaciones para adaptarnos a este modelo. Los incentivos económicos en la práctica liberal comercial de la medicina son a favor de la dependencia, de tal modo que se cite al paciente con frecuencia para darle instrucciones nuevas que tiene que acatar. Por otro lado, no tenemos tiempo suficiente para educar debidamente a nuestros pacientes, y con frecuencia tampoco tenemos las habilidades pedagógicas para hacerlo. La fórmula de enviar al paciente a un curso (por ejemplo, clínica de diabetes) resuelve una parte del problema si es que en ese curso se tiene una adecuada estrategia educativa y si ésta se ejecuta apropiadamente. Sin embargo, la responsabilidad del médico tratante no se anula con el envío del paciente a la reunión educativa, pues buena parte de lo que en realidad requiere se resuelve sólo en intervenciones "cara a cara" con el médico, quien tendrá que resolver las necesidades educativas adicionales, contestar las dudas, avalar algunas de las decisiones tomadas por el paciente y retroinformarlo.

En el padecimiento agudo, los enfermos ocupan un espacio temporal en el conjunto de pacientes con la misma enfermedad; una vez que se curan salen de este grupo y, salvo situaciones extraordinarias, su tamaño se mantiene constante. En la enfermedad crónica, en cambio, cada paciente que ingresa al conjunto (*pool*) permanece dentro de

* Centro Médico Medisalud, México, DF.

él, nunca sale, y el conjunto tiende a crecer, de tal manera que da la impresión de un comportamiento epidémico. Por eso se da la apariencia de que hay, hoy en día, una epidemia de diabetes, de hipertensión, de osteoporosis y de dislipidemias, porque aunque no hubiese un incremento de la incidencia de estos trastornos sí lo hay de la prevalencia por acumulación de casos. La enfermedad crónica significa también un mayor riesgo de comorbilidad, situación en la que los internistas tenemos un papel muy importante que jugar. Cualquier enfermedad adicional que tenga un individuo con enfermedad crónica significa obviamente comorbilidad, al margen de que pueda haber, además, relaciones causales. Esto significa la necesidad de convertirse en experto en las influencias recíprocas de las enfermedades coexistentes, en interacciones entre diversos tratamientos y en jerarquización de los problemas de cada paciente.

La enfermedad crónica impone una carga al sistema de salud, que tiene que encontrar estrategias imaginativas para resolverla. También por esta razón surgen las de autocuidado, automedicación, autoprescripción, asesoría telefónica, atención ambulatoria y grupos de autoayuda, entre otros, que los internistas deberemos propiciar, asesorar, patrocinar y no obstruir.

En conclusión, debemos prepararnos para ser los especialistas en enfermedades crónicas de los adultos, lo que significa un cambio considerable en la visión, en la formación de especialistas en medicina interna y en la consideración de nuestro lugar en la sociedad del siglo XXI.

Med Int Mex 2002;18(4):204-7

Caso clínico

Valvulopatía reumática aórtica aislada. Modalidad de caso clínico y revisión bibliográfica

Hiram Chacón Moscoso, Gabriela Trujillo Palacios,** José Hugo Solís Cundapi,*** José Luis Domínguez Narváez*****

Resumen

Se describe el caso de un paciente de 35 años de edad, con los antecedentes de fiebre reumática y de internamientos previos por insuficiencia cardiaca descompensada. Ingresó al hospital con edema pulmonar agudo, hemodinámicamente inestable y febril. Se le administraron inotrópicos, apoyo hemodinámico y antibioticoterapia inespecífica; además, se le realizaron exámenes de rutina, telerradiografía de tórax y ecocardiograma. La fiebre reumática es un problema de salud pública que aún persiste en nuestro medio y que a pesar de los planes de erradicación y de profilaxis, continúa siendo causa de cardiopatía reumática crónica junto con todas sus agravantes, como la valvulopatía reumática mitral. Nuestro paciente es un caso aislado de padecimiento en la válvula aórtica, poco frecuente en la cardiopatía reumática.

Palabras clave: fiebre reumática, cardiopatía reumática, profilaxis.

Abstract

Male of 35 years old, with a history of rheumatic fever and previous hospitalizations due to cardiac failure. He was hospitalized with signs of acute pulmonary edema, hemodinamically unestable and fever. The patient was managed with positive inotropics, hemodinamical support and unspecific antiboticotherapy; during the first hours of hospitalization, we realized rutinary tests, chest radiography and echocardiography. Rheumatic fever is a public health problem that still persist in our enviroment and in spite of eradication plans and prophylaxis still being a chronic rheumatic heart disease. The most serious complication is in the mitral valve, however, we show an isolated case of aortic valve disease not so frecuent in rheumatic fever. We expose, too, how dificult is to realize active rheumatic disease diagnosis according to Jones criteria, especially if it happens over a rheumatic heart disease preexistent.

Key words: rheumatic fever, heart rheumatic disease, prophylaxis.

Introducción

La fiebre reumática sigue siendo motivo de preocupación en países en vías de desarrollo con gran incidencia epidemiológica, en los que el bajo nivel de vida y las propuestas en políticas de salud influidas por la falta de cultura y educación tanto de la población médica como de los habitantes, los aspectos geográficos, la sobrepoblación y el hacinamiento, son factores que han influido en forma considerable sobre los planes de erradicación y control de la enfermedad.

* Médico residente del tercer año de Medicina Interna.
** Médico pasante.
Hospital Juárez de México.
*** Cardiólogo adscrito al Servicio de Cardiología.
**** Internista, jefe del Servicio de Medicina Interna.
Hospital General, Comitán, Chiapas.

Correspondencia: Dr. Hiram Chacón M. Hospital Juárez de México, Av. Politécnico Nacional núm. 5160, Col. Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF. E-mail: Hiramchacon@yahoo.com.mx

Recibido: abril, 2002. Aceptado: mayo, 2002.

México es un país de notable incidencia de fiebre reumática, en el que en algunos estados, sobre todo del sur, continúa la afluencia de ingresos en fase activa y, desde luego, con cardiopatía reumática inactiva y valvulopatía con importantes repercusiones hemodinámicas.

Se ha reportado que un tercio de los pacientes que han padecido fiebre reumática tienen lesiones cardiacas y que esta cifra se eleva a 50% en estudios prospectivos.[1]

La fiebre reumática y sus secuelas, como la cardiopatía reumática, son el mayor problema de salud en países no industrializados, ya que afectan a dos terceras partes de la población mundial. Se estima que cada año hay 10 a 20 millones de casos nuevos de fiebre reumática.[2-3] Es preocupante que esta enfermedad potencialmente prevenible sea tan frecuente y que represente una de las principales causas de mortalidad por cardiopatía reumática durante los primeros 50 años de la vida.[4]

Se conoce la influencia y la relación que existe entre el número de brotes y el tipo de lesión valvular. En estudios

recientes se ha encontrado que mientras más ataques de valvulitis reumática se sufran, hay más probabilidades de que la fibrosis y la cicatrización lleven a la estrechez valvular.

La afección valvular más característica es la mitral; sin embargo, en nuestro paciente la lesión se limita a la válvula aórtica, que se ha observado sólo en 2% de los casos, sobre todo en hombres (4:1).

Está demostrado que la patogenia relacionada con la lesión del endocardio y que puede inducir en un momento dado a la endocarditis infecciosa, está influida por aspectos del flujo sanguíneo, su velocidad, la diferencia de presiones entre dos cámaras separadas por una válvula previamente lesionada y por los gradientes de presión.

Mullany y col., en un estudio de 151 pacientes realizado entre 1961 y 1991, obtuvieron los siguientes resultados: en 86 (62%) individuos estuvo involucrada la válvula aórtica; en 25%, la válvula mitral y en 10%, ambas válvulas.[2] Sin embargo, Cooley, en una investigación posmortem de 1024 sujetos, reveló que la válvula mitral fue la más afectada en 86% de ellos, seguida por la válvula aórtica en 55%, la tricúspide en 19.6% y la pulmonar, en 1.1%.[4]

Resumen clínico

Se analizó el caso de un paciente de 35 años de edad, de estrato socioeconómico bajo, sin toxicomanías, con el antecedente de fiebre reumática no tratada. Desde los 14 años de edad sufrió disnea y fatiga progresiva. Hace cuatro años empezó a experimentar episodios de síncopes precedidos por palpitaciones y lipotimias, con una frecuencia de una vez por mes, en promedio, y disnea de esfuerzos moderados.

Cuatro días antes de su ingreso, refirió artralgias, disnea de pequeños esfuerzos acompañada de ortopnea, fiebre no cuantificada, episodios menores de 30 minutos de dolor precordial de tipo opresivo sin irradiaciones, que remitía en forma espontánea. Los datos a su ingreso fueron TA, 90/70; FC, 100x´; FR, 33x´ y temperatura de 38.5°C. A la exploración física, se le notó consciente, con dificultad respiratoria severa, estertores crepitantes diseminados de mayor predominio en la región basal derecha, con disminución del murmullo vesicular, sin síndrome pleuropulmonar. PY grado III, pulsos amplios, ápex en el séptimo espacio intercostal izquierdo, en la línea axilar anterior, con choque de 3 cm en la cúpula de Bard y levantamiento sistólico sostenido, por lo que se transfirió a la UCI. Otros datos observados fueron RsCs con S3, SS en foco Ao. grado III/VI irradiado al hueco supraesternal y al lado izquierdo del cuello, SS grado II/VI más escape aórtico en el foco accesorio Ao. Los focos mitral y tricuspideo no mostraban alteraciones. Reforzamiento del IIp., edema de MsIs+.

Los resultados de los exámenes de rutina fueron: leucocitos 13,000; seg. 94%; linfocitos 6%; VSG 15 mm/h; Hb 9.4 mg/dL; hematócrito, 28%; proteinuria +; hemocultivo en serie de dos negativos. En el electrocardiograma se observaron datos de crecimiento ventricular y auricular izquierdos, con sobrecarga sistólica, aumento del automatismo ventricular y fibrilación auricular con RVR (figura 1). En la telerradiografía de tórax se apreció hipertensión venocapilar grado II/III por cefalización del flujo y opacidades hiliares y parahiliares de mayor predominio en el lado derecho, con dilataciones saculares, cardiomegalia global grado III y derrame intercisural derecho (figura 2).

Por medio de la ecocardiografía en sus tres modalidades (figuras 3, 4 y 5), se identificó gran calcificación de la válvula aórtica y vegetación importante sobre la valva posterior, regurgitación aórtica con gradiente transvalvular de aproximadamente 46.7 mmHg, con discreta dilatación de la aurícula izquierda. Las válvulas AV y pulmonar no estaban afectadas. No se observaron trombos.

Desde su ingreso a la UCI, el paciente fue manejado en forma conservadora a base de nitratos, antipiréticos, diurético de asa, aminas en infusión y PSC. A los dos días se agregó aminoglucósido, con previa toma de hemocultivo. El sujeto respondió favorablemente al tratamiento y se le dio de alta de la UCI a los tres días de estancia.

En este caso, la insuficiencia cardiaca se trató en forma convencional, con los mismos medicamentos que se usan en la modalidad descompensada, más antimicrobianos. Una vez estabilizadas las condiciones hemodinámicas, se egresó al paciente para continuar con el manejo conservador, el cual dio resultados favorables. Las posibilidades de supervivencia y de recaídas en la insuficiencia cardiaca quedaron limitadas a la historia natural de la enfermedad.

Discusión

En el caso que nos ocupa, la fiebre reumática repercutió de diversas maneras al no ser atendida en forma temprana. En la actualidad, el paciente padece complicaciones crónicas efecto de la valvulopatía reumática, caracterizadas por doble lesión y calcificación de la aorta e insuficiencia cardiaca congestiva crónica severa: esta última descompensada muy probablemente por la endocarditis infecciosa sobreagregada, y diagnosticada con base en los criterios de Durack.[5]

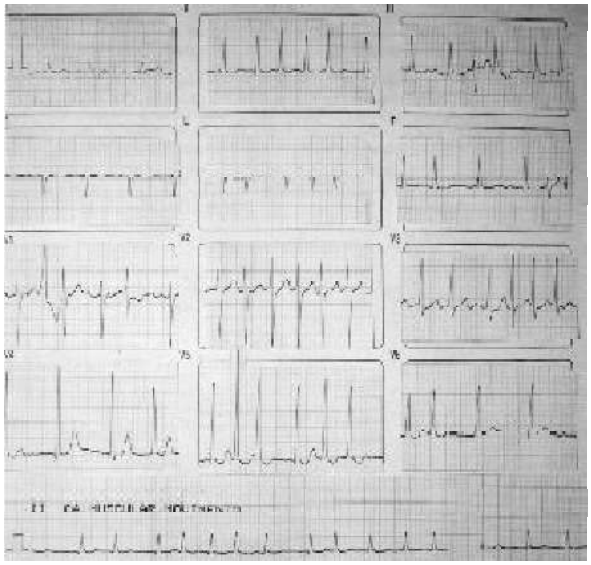


Figura 1. Electrocardiograma con datos de crecimiento ventricular y auricular izquierdos, aumento del automatismo ventricular, FA y sobrecarga sistólica.

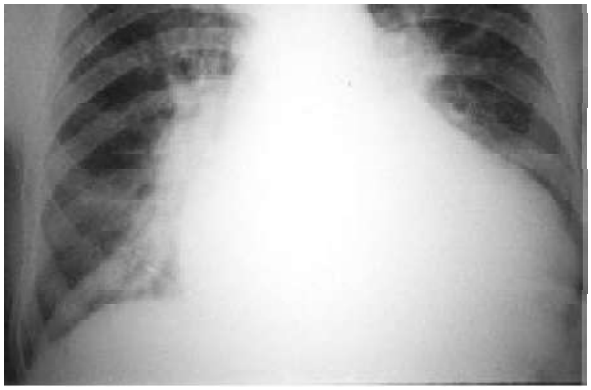


Figura 2. Telerradiografía de tórax. Hipertensión venocapilar, cardiomegalia global y derrame intercisural izquierdo.

Es imposible excluir a la carditis reumática activa, aunque tampoco podemos confirmarla. La detección de esta condición es de gran pronóstico y de importancia terapéutica, si bien puede ser difícil de realizar según los criterios de Jones, especialmente cuando es la única manifestación de la enfermedad, o cuando ya existe cardiopatía reumática. De aquí que sea necesario desarrollar estrategias diagnósticas que mejoren la habilidad para detectar la carditis reumática activa y que permitan aplicar criterios de forma

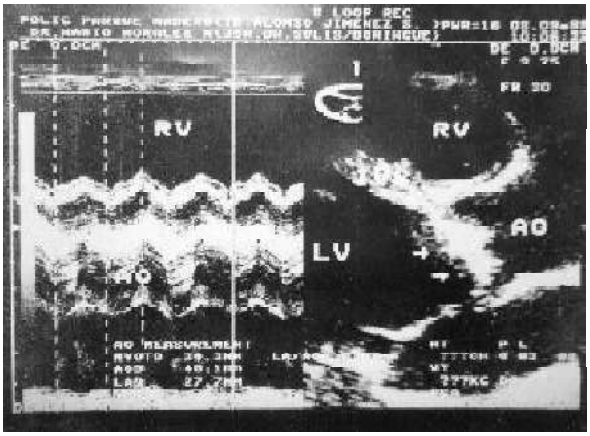


Figura 3. Ecocardiograma modo M, en el que se observa gran vegetación sobre la válvula aórtica izquierda.

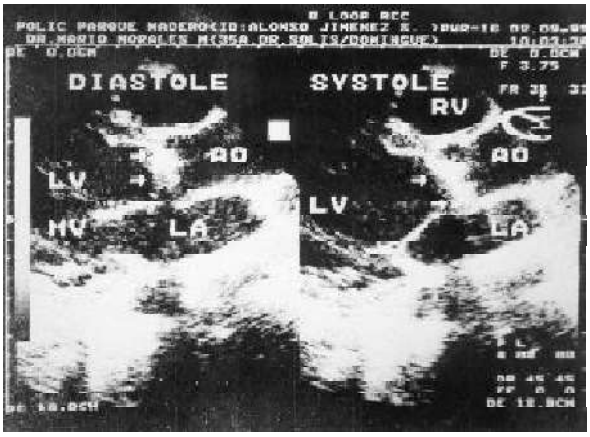


Figura 4. Ecocardiograma bidimensional. Se aprecia calcificación importante de la válvula aórtica y vegetación. Las válvulas aurículo-ventriculares y pulmonar se encuentran respetadas.

más eficiente.[6,7] El advenimiento de la tecnología moderna y de la técnica de imagenología cardiaca con alta sensibilidad, sobre todo el eco-doppler, ha cuestionado los criterios de Jones.[8]

Nuestro paciente tiene una doble lesión valvular aórtica, motivo de los síntomas progresivos que padece desde hace cuatro años: síncopes y dolor precordial. Los síncopes hacen presagiar una supervivencia no mayor de cinco años; la cardiopatía isquémica, de tres años y la insuficiencia cardiaca, de un año.

Es claro que la pobreza, el hacinamiento y la susceptibilidad genética, además de la falta de un tratamiento efectivo de erradicación de la faringitis estreptocócica y la carencia

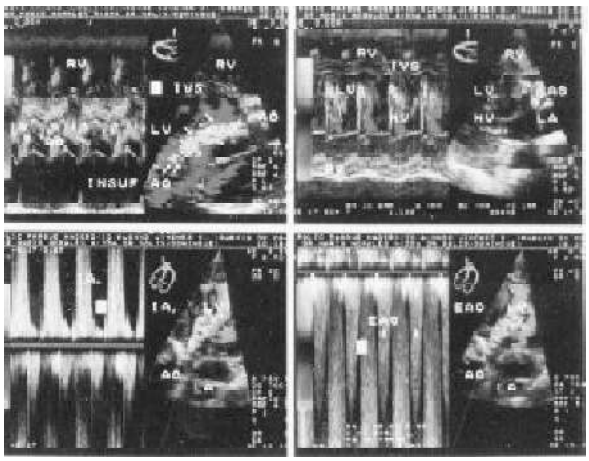


Figura 5. Ecocardiograma doppler. Hay datos de insuficiencia aórtica con importante regurgitación.

de atención en el manejo profiláctico primario y secundario contribuyen a que este padecimiento sea aún frecuente.

Nuestra intención es invitar al personal médico a seguir considerando a la fiebre reumática como una enfermedad importante entre la población pediátrica y adulta joven.

Prescribir antibioticoterapia como profilaxis secundaria con cualquiera de los antibióticos recomendados recientemente por la American Heart Association y por la OMS (penicilina benzatínica 1.2 millones UI cada cuatro semanas o penicilina V 250 mg dos veces al día, o sulfadiacina oral 1 g al día) está obligado.[9]

Hace poco se comprobó que la administración de penicilina benzatínica cada tres semanas es más efectiva para reducir el riesgo de recurrencia de la fiebre reumática; sin embargo, este régimen puede ser difícil de seguir, especialmente en las comunidades endémicas.[10] Se han realizado otros estudios en los que se han administrado dosis altas (mayores a la estándar de 1'200,000 U) que prolongaron la duración del efecto protector y, por lo tanto, mejoraron la eficacia del esquema de cada cuatro semanas.[10]

La decisión de indicar la profilaxis secundaria en forma permanente o temporal aún permanece en controversia, ya que queda sujeta a las condiciones individuales de cada paciente; por ejemplo, aspectos epidemiológicos, número de recurrencias, tiempo que ha transcurrido desde el último ataque, riesgo de exposición al estreptococo beta hemolítico,[11] edad, lesiones cardiacas, ocupación, nivel socioeconómico y hacinamiento, entre otros.[9]

La toma de decisiones respecto a la necesidad de remplazar la válvula durante el curso de la carditis reumática debe hacerse con base en el juicio clínico de la gravedad de la insuficiencia cardiaca, el grado de la regurgitación valvular y la fase en la cual ocurra.

REFERENCIAS

1. Kothari SS, Chandrashekhar Y, Tandon RK. Rheumatic carditis. American Registry of pathology publication, 1999:257-70.
2. Gibofsky A, Zabriskie JB. Rheumatic fever and post-streptococcal reactive arthritis. Curr Opin Rheum 1995;7:299-305.
3. Veasy LG, Hill HR. Immunologic and clinical correlations in rheumatic fever and rheumatic heart disease. Pediatr Infect Dis J 1997;16:400-7.
4. Wald ER. The resurgence of rheumatic fever. Heart Dis Stroke 1992;1:391-4.
5. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. Am J Med 1994;96:200.
6. Narula J, Chopra P, Takwar KK. Endomyocardial biopsies in acute rheumatic fever. Circulation 1993;88:2198-205.
7. Bhatnagar A, Calegaro JUM, Narula J. Radionuclide imaging in acute rheumatic fever. Rheumatic Fever. Washington, DC: American Registry of Pathology Publication, 1999:329-38.
8. Narula, Jagat MD, PhD; Diagnosis of Active Rheumatic Carditis: The Echoes of Change. Circulation 1999;100:1576-81.
9. Committee on Rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association; treatment of acute streptotoccal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: A statement for health professionals. Pediatrics 1995;96:758.
10. Bart J. Are the currently recommended doses of Benzathine penicillin G adecuate for secondary prophylaxis of rheumatic fever? Pediatrics 1996;97:989-91.
11. Berrios X, Del campo E, Guzmán B, Bisno AL. Discontinuing rheumatic fever prophylaxis in selected adolescents and young adults: a prospective study. Ann Intern Med 1993;118:401-6.

Med Int Mex 2002;18(4):208-10

Caso clínico

Linfoma primario de testículo. Comunicación de un caso

María Leticia Santos Vázquez, Hugo Roberto Molina Cárdenas,** Martha Lilia Tena Suck,** Eva Miriam Alba Laguna,* Manuel Gabriel Romo Sánchez,** Saúl Octavio García Cervantes****

Resumen

El linfoma testicular es una neoplasia poco frecuente (5% de los tumores testiculares), en tanto que la más común es el seminoma, que se manifiesta principalmente en hombres jóvenes y en adultos de más de 60 años de edad. Comunicamos el caso de un hombre de 54 años de edad con linfoma testicular, que inició su padecimiento con parestesias en la pierna derecha y crecimiento del testículo derecho. Se le diagnosticó un probable seminoma, por lo que se le realizó una orquiectomía derecha. En el estudio histológico se identificó una neoplasia maligna de células grandes, homogéneas, con cromatina fina y nucleolo prominente. Se efectuó inmunohistoquímica para antígeno común linfocitario (LCA) y CD20, que resultó positiva, mientras que las pruebas de desmina, vimentina, citoqueratinas y CD45Ro fueron negativas.

Palabras clave: tumores de testículo, seminoma, linfoma testicular.

Abstract

Malignant lymphoma comprises only 5% of all testicular malignancies, but it is the most common testicular tumor in elderly persons. Seminoma is the most common of all testicular tumors. The large cell type is predominant, over the small lymphoma varieties. We presented a case report of 54 year-old man who was orquiectomized because he had a testicular mass. The histological finding showed a tumor with large cell non cleaved or type inmunoblastic. The imnunohistochemical proof was positive to LCA and Pan B antibodies.

Key words: testicular tumours, seminoma, testicular lymphoma.

Introducción

La aparición de linfomas extranodales en diversos sitios anatómicos es relativamente frecuente, sobre todo en el tracto gastrointestinal, en la cabeza y en el cuello, aunque aún se estudia su posible relación con enfermedades autoinmunitarias y la participación del virus Epstein-Barr como factor causal.[1,2]

Los tumores testiculares se dividen histológicamente en cinco categorías generales: seminoma, carcinoma embrionario, coriocarcinoma, teratoma, tumor de senos endodérmicos[1,3] y no germinales (10%), originados a partir de las células de Leydig, de Sertoli o de las del estroma testicular.[6,7]

* Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.
** Servicio de Anatomía Patológica.
*** Unidad de Oncología.
Hospital Juárez de México, SS.

Correspondencia: Dr. Hugo R. Molina Cárdenas, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Juárez de México. Av. Politécnico Nacional núm. 5160, Col. Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF. Tel.: 57-47-75-60, ext. 463. E-mail: hmolinac7@hotmail.com
Recibido: febrero, 2002. Aceptado: mayo, 2002.

El seminoma de testículo es el tumor primario maligno más frecuente y no es exclusivo de las gónadas, ya que puede aparecer en la glándula pineal y el mediastino; está formado por células grandes con núcleo de cromatina fina y nucleolo prominente, entremezclado con células linfoides. No forman estructuras características, sino que parecen células sueltas.[1,3,4]

El linfoma testicular es raro (5% de los tumores testiculares) y se manifiesta en jóvenes, e incluso niños, y en pacientes mayores de 60 años de edad. En 20% de los casos es bilateral.[5,6] El tipo histológico más frecuente es el de células grandes estirpe B, seguido del linfoma de células grandes no hendidas inmunoblástico, de alto grado de malignidad, según la *Working Formulation*. Los síntomas que provoca son fiebre, pérdida de peso y malestar general, además de que aparece una masa testicular de rápido crecimiento. Hasta ahora no se ha encontrado la relación con la criptorquidia.[3-6]

Este tipo de tumor se disemina con celeridad por los ganglios linfáticos retroperitoneales, la parte contralateral del testículo y el sistema nervioso central.[4-6] La quimioterapia y la radioterapia alteran su curso clínico, y aunque las

recaídas son frecuentes, la supervivencia es de 93% a cuatro años.[6] Su tamaño es de 1 a 10 centímetros, es de color blanco y consistencia firme que infiltra al testículo residual con extensas áreas de necrosis y hemorragia.[1,2]

Los linfomas están formados por células grandes de escaso citoplasma, nucleolo prominente y anaplasia e infiltran difusamente los túbulos seminíferos.[1-4] Pueden ser primarios o una manifestación de enfermedad sistémica. El diagnóstico de especificidad se realiza mediante marcadores CD20, antígeno común leucocitario (LCA), kappa y lambda.[3-5]

Reporte del caso

Comunicamos el caso de un hombre de 54 años de edad, sin antecedentes de importancia. Inició su padecimiento cinco meses antes con disminución del tono muscular en el brazo derecho, acompañado de parestesias en la pierna derecha y sensación de "arenilla" en el testículo ipsilateral. Se le realizaron exámenes de laboratorio de rutina que arrojaron resultados normales. El diagnóstico primario fue de enfermedad vascular periférica; posteriormente, el testículo derecho creció de manera discreta y el paciente comenzó a sufrir cefalea intensa, motivo por el cual se le efectuó una tomografía axial computada cerebral mediante la que se observaron múltiples lesiones parenquimatosas pequeñas. Se integró el diagnóstico de metástasis o infiltración cerebral de tumor primario en estudio. Dos meses después, el testículo derecho creció aún más de tamaño.

El paciente recibió tres ciclos de quimioterapia con gemcitabina, carboplatino y vincristina y súbitamente experimentó complicaciones cerebrales, como hemiplejía derecha, convulsiones y coma. Falleció a un mes del inicio de la quimioterapia y no se le realizó estudio postmortem.

Material y métodos

En el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Regional 1° de Octubre se recibió un espécimen quirúrgico en el que se identificó un testículo de 89 gramos, de 8 × 5 × 5 cm, ovoide; la túnica vaginalis era lisa, opaca, despulida y de color marrón claro. Al corte se observó un tumor de superficie homogénea indurada blanquecina, firme, que sustituía en su totalidad al parénquima testicular. Se identificó una neoplasia maligna formada por células grandes y medianas de escaso citoplasma, sin cohesión, con núcleo grande de cromatina fina y nucleolo aparente. No tenía células linfoides reactivas acompañantes, ni formaba un patrón celular característico (figuras 1 y 2).

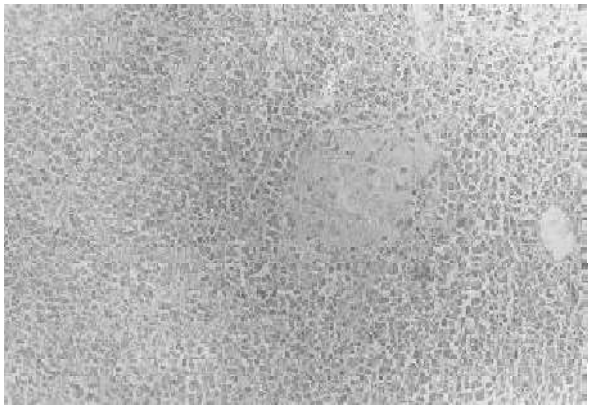


Figura 1. El corte histológico muestra una población linfocitaria monomorfa, atípica y un túbulo seminífero residual.

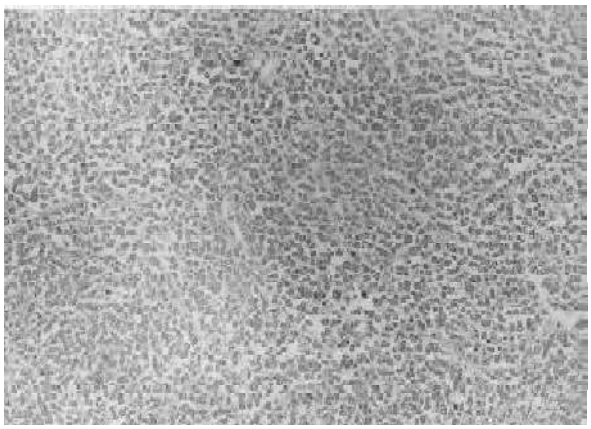


Figura 2. La población linfocitaria muestra núcleos homogéneos, discreto pleomorfismo y cromatina periférica.

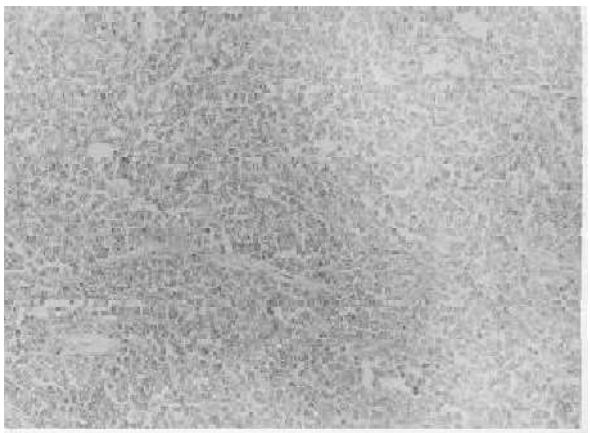


Figura 3. El estudio inmunohistoquímico mostró positividad para CD20, evidente en la membrana nuclear.

Se realizaron tinciones de inmunohistoquímica que fueron positivas para Pan B (CD 20) (figura 3) y antígeno común leucocitario (CD 45),[8] y negativas para Pan T. Las pruebas para queratina, desmina, vimentina, antígeno de membrana epitelial y antígeno carcinoembrionario fueron negativas.

Conclusiones

Los linfomas primarios de testículo son muy raros y tienen un alto grado de malignidad. Su tamaño es variable y siempre están limitados por una delgada y fina túnica vaginal. En ocasiones infiltran y se extienden a estructuras adyacentes. Son tumores que semejan tanto clínica como morfológicamente al seminoma[1,3,8] y pueden manifestarse como enfermedad sistémica o como tumor primario extragonadal.[9]

El tipo B es el más frecuente, aunque también se han descrito otras formas histológicas como T, T/NK y Burkitt;[1,2] leucemias[1,2,8] y otras neoplasias linfohematopoyéticas, como el sarcoma granulocítico,[10] el carcinoma poco diferenciado[1,2] y el tumor carcinoide.[11]

El diagnóstico diferencial se realiza básicamente con los seminomas, ya que tienen dos tipos de células, uno con núcleos grandes, nucleolo prominente y células pequeñas linfocitarias, que pueden ser linfocitos B o T. La inmunohistoquímica es útil para hacer el diagnóstico de certeza, ya que los seminomas son positivos para antígeno carcinoembrionario y negativos para marcadores linfocitarios.[10]

Aún no se sabe si los linfomas se originan del infiltrado linfocitario de un seminoma clásico o se desarrollan en testículos criptorquídicos, como en el caso del seminoma.[11,12]

Existen factores predisponentes y/o relacionados con la infección por el virus de Epstein-Barr, el virus del herpes simple y el de la inmunodeficiencia humana.[1,2,13]

Los linfomas son de peor pronóstico que los seminomas, pues la supervivencia es de 40% en estadio clínico I y responden bien a la quimioterapia.[8,10]

REFERENCIAS

1. Rosai J. Ackerman´s Surgical Pathology. Vil. 1, 8th ed. St. Louis Missouri: Mosby, 1996:1265-88.
2. Knowles DM. Neoplastic Hematopathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001:1351-83.
3. Sussman EB, Hajdu SI, Lieberman PH, Witmore WF. Malignant lymphoma of the testis: a clinicopathological study of 37 cases. J Urol 1977;118:1104-7.
4. Ferry JA, Harris NL, Young RH, Coen J, Zietman A, Scully RE. Malignant lymphoma of the testis, epididimis and spermatic cord. A clinicopathologic study of 89 cases with inmunophenotipic analisys. Am J Surg Path 1994;18:387-90.
5. Talerman A. Primary malignant lymphoma of the testis. J Urol 1977:118:783-6.
6. Evensen JF, Fossa SD, Kjellevold K, Lien HH. Testicular seminoma, histological findings and their pronostic significance for stage II disease. J Surg Oncol 1987;36:166-9.
7. Mostoffi FK, Sobin H. Histological typings of the testicular tumours (International Classification of the tumors) Geneve, World Health Organization, 1977.
8. Wilking BS, Williamson T, O'Braien CS, Morphological and immunohistochemical study of the testicular lymphomas. Histopathology 1981;15:147-56.
9. Tomobe M, Miyanaga N, Kawai K, Kikuchi K, Takesshima H. Intrascrotal tumors: clinicopathologic study of 15 cases. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 2000;91:618-22.
10. Oppeheim PI, Cohen S, Anders KH, Mackay B. Plasmocytoma. A case report with immunohistochemical studies and literature review. Arch Pathol Lab Invest 1991;115:629-32.
11. Talerman A, Gratama S, Miranda S, Okagaki T. Primary carcinoide tumors of the testis. Cancer 1978;42:2696-706.
12. Turner RR, Colby TV, Mackintosh FR. Testicular lymphoma. A clinicopathological study of 3 cases. Cancer 1981;48:2095-105.
13. Wilking BS, Williansons JM, O'Brian CJ. Morphological study of testicular lymphoma. Histopathology 1989;15:147-56.

Rincón del internista

Apareció recientemente la segunda edición de ***El Internista. Medicina Interna para Internistas***. A pesar de ser uno de los editores y autores me permito, en esta sección de nuestra revista, recomendar ampliamente su lectura y consulta. Se trata de una obra escrita por múltiples autores y donde tanto los editores, los directores de área como los autores son internistas que ejercen como tales tanto en su práctica cotidiana, como en su labor docente y de investigación; en consecuencia, en cada tema vierten no sólo sus conocimientos, sino su punto de vista y su experiencia. El enfoque del libro no es exhaustivo, no intenta revisar todos los contenidos de la Medicina Interna, sino sólo aquellos para los cuales existe un acuerdo unánime que debe dominar el internista.

Los autores pertenecemos a diferentes instituciones del sector salud y ejercemos en diferentes ciudades del país; por lo tanto, resulta una muestra representativa de los internistas mexicanos.

El Internista intenta, como su subtítulo lo indica, ser un marco de referencia para el ejercicio de los internistas. Sus contenidos y profundidad de análisis están basados no sólo en las opiniones y experiencia de los editores y directores de área, sino en el peso que el Consejo Mexicano de Medicina Interna otorga a cada uno de los temas.

En esta segunda edición se han añadido temas y ampliado o reducido el contenido de algunos otros, con base en los cambios epidemiológicos y sociales que suceden en nuestro marco de ejercicio. Prácticamente todos los capítulos han sido reescritos y actualizados.

Se ha conservado el margen externo de cada página para sintetizar el contenido de la página y permitir una lectura o consulta rápida.

El Internista pertenece a la Asociación Nacional de Medicina Interna (los derechos de autor son de su propiedad y a ella se le pagan) y constituye un logro no de los editores, directores de área o autores, sino de la Medicina Interna Mexicana.

Mucho agradeceremos los comentarios que nos hagan llegar, con lo que intentaremos mejorar y enriquecer la tercera edición, que hemos empezado a preparar.

Manuel Ramiro H.
Editor