

XX CONGRESO VENEZOLANO DE MEDICINA INTERNA CEREMONIA DE INSTALACIÓN.

Caracas 20 de mayo del 2003. Palabras alusivas al acto de reconocimiento a miembros fundadores de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

Rafael E. Vargas-Arenas

La fundación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna el 18 de abril de 1956, constituye una fecha trascendental en el desarrollo en Venezuela de la Medicina Interna como especialidad. La fundación de la misma por un grupo de profesores universitarios soñadores y visionarios, representó en su momento la consolidación de un proceso de maduración de la enseñanza de la Clínica Médica quien como clínica madre integradora, es de hecho consustancial con la Medicina Interna.

La enseñanza de la Clínica Médica en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, se había iniciado de manera formal en el Hospital Vargas el miércoles 6 de marzo de 1895 con la lección inaugural del Dr. Santos Anibal Dominici, primer Profesor Titular de la asignatura. Sin embargo, la primera cátedra de Clínica Médica del país había sido fundada un año antes en Maracaibo (Universidad del Zulia) el 10 de marzo de 1894 bajo la jefatura del Dr. Manuel A. Dagnino, quien luego se encargó de la titularidad de la cátedra de Clínica Médica de la FM-UCV en el Hospital Vargas en 1904. En el periodo que transcurre entre 1895 y 1938, que constituye la primera etapa en el desarrollo de las cátedras de Clínica Médica en la FM de la UCV, solo

funciona una en el Hospital Vargas. Por el incremento de la población estudiantil y el natural progreso de la medicina, se pasa a una segunda etapa con dos cátedras de Clínica Médica en el Hospital Vargas en el periodo comprendido entre 1938 y 1954 (segunda etapa), siendo los primeros profesores titulares de la asignatura en las dos nuevas cátedras los profesores José M Ruíz Rodríguez y Beltrán Perdomo Hurtado. En el período comprendido entre 1954 y 1961, que constituye la tercera etapa, es un periodo de transición con cuatro cátedras, con los profesores Gustavo de la Plaza y Bernardo Gómez como primeros titulares de las nuevas cátedras de Clínica Médica HI y IV. Entre 1954 y 1956, las cuatro cátedras de Clínica Médica funcionan en el Hospital Vargas. El 13 de junio de 1956, escasas semanas después de la fundación de la SVMI, se inaugura el Hospital Universitario de Caracas, que había sido decretado en 1943 durante el gobierno del Presidente Isaías Medina Angarita. La apertura del moderno hospital, determina un natural éxodo de cátedras y profesores hacia él. Las cátedras de Clínica Médica I, II y III pasan al Hospital Universitario, quedando la de Clínica Médica IV adscrita al Servicio de Medicina 3 del Hospital Vargas bajo la directriz del profesor Otto Lima Gómez quien había sucedido al Dr. Salvador de

la Plaza en la jefatura de servicio. Entre 1958 y 1960 se mantiene este estado de cosas, hasta que en julio de 1961 el Consejo Universitario acuerda la creación de la Escuela de Medicina Vargas y la Escuela Razetti con tres cátedras de Clínica y Terapéutica Médica en cada una de ellas, que se mantienen hasta hoy en día (cuarta etapa: 1961 hasta el presente). Los Jefes de Cátedra fundadores fueron los profesores: Escuela Razetti: A: José M Ruíz Rodríguez, B: Rene Finol y C: Gustavo de la Plaza. Escuela Vargas: A: Otto Lima Gómez, B: Gabriel Trompiz G y C: Miguel Ron Pedrique).

Se constituye así la segunda mitad de la década de los años 50 del siglo XX, en las postrimerías de la dictadura perezjimenista, en el período dorado en la historia de la Clínica Médica Venezolana. Estos acontecimientos narrados, perfectamente delineados en la historia médica nacional y las circunstancias sociopolíticas del momento, tienen como natural corolario la fundación de la SVMI y el surgimiento de los cursos de postgrado de Especialización en Medicina Interna en 1959. La primera Junta Directiva de la SVML (1956-1957) quedó conformada de la manera siguiente: Presidente: J.M. Ruíz Rodríguez, Vicepresidente: J.R. Zerpa Morales, Secretario General: Henrique

Benaim Pinto, Secretario de Actas y Correspondencia: Augusto León, Tesorero: Frank Rísquez, Bibliotecario: Edmundo Henríquez C, Vocales: Otto Lima Gómez, Felix Pifano, Julio de Armas, Francisco Samaniego y René Finol.

Los tejedores de sueños de los años cincuenta plantaron la madeja de esperanzas que los herederos de la obligación sublime han transformado en tejido de realizaciones. Los directivos nacionales y de los capítulos en los diversos períodos, han propiciado la expansión de la Sociedad con todo género de actividades en el ámbito nacional e internacional. La revista Medicina Interna surgida en 1985 durante la presidencia del Dr. Carlos Moros G. como órgano de difusión de la Sociedad, está hoy 18 años después de su fundación bajo la conducción editorial de la Dra. Eva Essensfeld de Sekler, definitivamente consolidada. La realización de este Congreso en circunstancias adversas es una muestra de la motivación y pujanza de los directivos y miembros actuales. Las nuevas promociones de internistas son fieles a la secular tradición de lucha, integridad y lealdad de nuestros maestros. Este acto en que rendimos homenaje a los tejedores de sueños es muestra irrefutable de este aserto.

SÍNDROMES RENOPULMONARES HEMORRÁGICOS EN VASCULITIS DE PEQUEÑOS VASOS, SÍNDROME DE GOODPASTURE Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Rafael E Vargas-Arenas*

INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista etiológico son múltiples las enfermedades y situaciones clínicas en las que el riñón y el pulmón pueden verse afectados simultáneamente y que justifican el englobarlas dentro del término genérico de síndromes renopulmonares (SRP)¹. En su patogenia, diversos mecanismos pueden estar implicados: inmunológicos, inflamatorios, infecciosos, hemodinámicos y metabólicos entre otros más. Los SRP hemorrágicos son situaciones clínicas particularmente graves, donde está en peligro inminente la vida del enfermo y en las que se requiere un diagnóstico preciso precoz y una terapia agresiva y riesgosa. La muerte de los pacientes está habitualmente relacionada con la insuficiencia respiratoria severa, hemorragia, infección, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca. El diagnóstico diferencial debe establecerse entre enfermedades graves como vasculitis sistémicas necrotizantes, enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular, Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con

hemorragia alveolar difusa, el síndrome antifosfolípido primario y con aquellas condiciones clínicas que pueden precipitar un cuadro de coagulación intravascular diseminada^{2,9}. En ciertas circunstancias clínicas, sobre todo en pacientes con nefropatías de etiología diversa cursando con insuficiencia renal crónica severa, el diagnóstico diferencial también debe establecerse con insuficiencia cardíaca congestiva y neumonitis urémica^{9,10}.

Por limitaciones de espacio nos limitaremos en este escrito a revisar los SRP hemorrágicos producidos por vasculitis sistémicas de pequeños vasos, enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular y la hemorragia alveolar difusa que puede presentarse en algunos pacientes con LES.

VASCULITIS SISTÉMICAS DE PEQUEÑOS VASOS

Las Vasculitis Sistémicas (VS) son las enfermedades de origen inmunológico que con mayor frecuencia producen SRP^{11,12}. Son procesos inflamatorios de las paredes vasculares que pueden afectar los vasos sanguíneos de prácticamente todos los órganos, sistemas y aparatos del ser humano¹³. Por ser el riñón y el pulmón órganos ricamente vascularizados, son

*: Médico Internista. Nefrólogo. Ph.D en Nefropatología. MTSVMI. MTSVN. FACP-ASIM. Profesor Titular de Clínica y Terapéutica Médica, Escuela Vargas, FM-UCV, Caracas, Venezuela.

SÍNDROMES RENOPULMONARES

afectados con frecuencia en el curso de diversas vasculitis, sobre todo por aquellas que comprometen pequeños vasos como capilares, vénulas, arteriolas y pequeñas arterias⁹. La insuficiencia respiratoria es una severa complicación de las VS y está usualmente asociada a hemorragia pulmonar, infiltrados pulmonares difusos e insuficiencia renal^{5,14}. La prevalencia exacta de esta complicación no es conocida; en grandes series se ha estimado que un 6 a 13 % de los pacientes con VS mueren de hemorragia pulmonar¹⁴.

El diagnóstico de vasculitis pulmonar se hace con poca frecuencia y sólo puede ser establecido con certeza con biopsia abierta de pulmón, que generalmente no se hace por el grave estado en que los pacientes se encuentran. En los últimos quince años se ha desarrollado el conocimiento de los anticuerpos dirigidos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA), los cuales han sido considerados marcadores no específicos de valor diagnóstico y pronóstico en vasculitis sistémicas^{14,16}. Los ANCA son anticuerpos dirigidos contra los gránulos citoplasmáticos de los polimorfonucleares (PMN) y los lisosomas de los monocitos. Son muchos más frecuentes en la vasculitis pauci-inmune de pequeños vasos, siguiendo en orden de frecuencia la Granulomatosis de Wegener (80 a 90 %), la Poliangeitis Microscópica (80 a 90 %) y el síndrome de Churg-Strauss (60 %) ^{17, 18}.

Existen dos patrones antigénicos dominantes cuando los anticuerpos son detectados por inmunofluorescencia indirecta utilizando como sustrato PMN fijados con alcohol: el patrón citoplasmático (C-ANCA) y el perinuclear (P-ANCA). La distribución perinuclear en realidad es un artefacto que resulta de la redistribución de ese tipo de antígeno alrededor del núcleo durante la preparación del sustrato^{13, 19}. Determinaciones más precisas de estos anticuerpos se hacen con técnicas enzimáticas de inmunoensayo. La especificidad más común para los C-ANCA es la proteinasa 3 (PR3) y para los P-ANCA la mieloperoxidasa (MPO)^{13, 20}. La correlación de estos anticuerpos con la variedad de VS no siempre es completa (**Tabla 1**). Sin embargo, los pacientes con Granulomatosis de Wegener activa tienen PR3-ANCA mientras que los pacientes con Poliangeitis Microscópica tienen un leve predominio de los MPO-ANCA sobre los PR3-ANCA¹³. Los pacientes con Síndrome de Churg-Strauss y vasculitis de pequeños vasos, generalmente limitada al riñón como Glomerulonefritis con crecientes epiteliales (CE), tienen franco predominio de MPO-ANCA¹³. Los P-ANCA que no tienen especificidad para MPO están asociados a enfermedades inflamatorias tales como la Rectocolitis Ulcerosa Idiopática, Colangitis Esclerosante, Hepatitis Autoinmune, Artritis Reumatoidea y Síndrome de Felty ^{13,21-25}.

Tabla 1

SINDROMES RENOPULMONARES EN VASCULITIS NECROTIZANTES Comportamiento de los ANCA en pacientes con compromiso renal y pulmonar

Tipo de vasculitis	Compromiso Renal (%)	Compromiso Pulmonar (%)	ANCA + %	C-ANCA (PR3) % Sens.	P-ANCA (MPO) % Sens.
Granulomatosis de Wegener	80	90	80 a 90	+++ 66	+ Ocasional
Poliangeitis Microscópica	90	50	80 a 90	+ < 50	++ > 50
Síndrome de Churg-Strauss	45	70	60 - 80	+ Ocasional	+++ 70 - 80
Vasculitis Pauci-inmune	100	0	> 90	+ Ocasional	+++ 80

+: Positividad Discreta
 ++: Positividad Moderada
 +++: Positividad Marcada

Tabla confeccionada con los datos aportados por las referencias:
 13-20, 29, 30, 51-55, 89, 91

GRANULOMATOSIS DE WEGENER.

La Granulomatosis de Wegener (GW) es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por vasculitis de pequeñas arterias, arteriolas y capilares, con lesiones granulomatosas necrotizantes del tracto respiratorio superior (nariz, senos paranasales y oídos) e inferior y riñones, que fue descrita en 1936 por Friedrich Wegener²⁶. Su prevalencia en USA es estimada en 3 por 100.000 habitantes²⁷. Afecta con igual frecuencia a hombres y mujeres entre la cuarta y quinta década de la vida. Sin tratamiento su curso es invariablemente fatal, sobreviviendo la mayoría de los pacientes menos de un año después del diagnóstico. Síntomas refractarios en el tracto respiratorio superior generalmente preceden por largo tiempo el desarrollo sistémico de la enfermedad²⁸. En el 90 % de los pacientes aparecen las manifestaciones pulmonares, caracterizadas desde el punto de vista clínico-radiológico por hemoptisis, disnea, infiltrados, lesiones nodulares, imágenes de condensación similares a la neumonía y/o lesiones cavitarias pulmonares.

La complicación renal se presenta en el 80 % de los pacientes; en estos casos, la hematuria microscópica con o sin cilindros hemáticos y proteinuria en rango no nefrótico, son los signos cardinales, acompañados de insuficiencia renal que suele tener un curso rápidamente progresivo^{9,13}. Las manifestaciones reno-pulmonares generalmente se acompañan de fiebre, malestar general, anemia, manifestaciones oculares (proptosis, conjuntivitis, escleritis, iritis y vasculitis del nervio óptico), dermatológicas (úlceras, pápulas, vesículas o nódulos subcutáneos dolorosos), articulares (artralgias) y neuritis periféricas.

El diagnóstico puede ser establecido precozmente, si se practica biopsia de las lesiones fácilmente accesibles de piel y mucosas. Como ya se comentó, la determinación de los ANCA aunque no específica es útil. La asociación entre ANCA y GW fue reportada por primera vez por van der Woud et al. en 1985²⁹. La sensibilidad de los PR3-ANCA es cercana al 90 % cuando la enfermedad está activa y de 40 % cuando la enfermedad está en remisión o en aquellos casos que presentan enfermedad localizada³⁰. Otros estudios en los que se han empleado los criterios del American College of Rheumatology sin confirmación histológica de los granulomas, han

reportado una sensibilidad menor para los C-ANCA (28 a 64 %) y para los PR3-C-ANCA (66 %) ^{31,32}. Recientemente se ha puesto en evidencia que los polimorfonucleares neutrófilos de pacientes con GW durante la enfermedad activa, adquieren las características de células presentadoras de antígeno lo cual no sucede en Poliangeitis Microscópica;³³ también se ha demostrado recientemente que las células epiteliales glomerulares expresan el PR-3 mRNA y que esto está relacionado con la formación de crecientes en GW.³⁴ El diagnóstico definitivo, sin embargo, se establece generalmente por biopsia renal. Las lesiones renales pueden ser muy variadas y mostrar desde Glomerulonefritis Focal Necrotizante hasta Glomerulonefritis Proliferativa Difusa con necrosis y CE oclusivos; la vasculitis granulomatosa de vasos intersticiales intrarrenales es rara, no siendo requisito indispensable para el diagnóstico ^{13,35}.

El tratamiento combinado de Glucocorticoides (GCS) con Ciclofosfamida (CIF) ha mejorado dramáticamente el pronóstico de la enfermedad ^{28,30}. En 1958, Walton³⁶ reportó que el 50 % de los pacientes con GW pueden tener un curso rápidamente progresivo que lo lleva a la muerte en menos de cinco meses. Destacó además, que aunque la enfermedad puede tener un comienzo tórpido e indolente, el cuadro tiende pronto a generalizarse con manifestaciones inflamatorias y que los GCS sólo producen remisión ocasionalmente. De los 56 pacientes reportados por Walton, sólo cuatro sobrevivieron al menos 30 meses, muriendo todos de uremia, insuficiencia respiratoria o sepsis. Años más tarde, Hollander y Manning³⁷ revisaron en 1967, el curso clínico de 26 pacientes con GW que fueron tratados sólo con GCS. Aunque la sobrevida promedio de esta serie fue de 12 meses, estos autores sugirieron el empleo de agentes alquilantes cuando los pacientes no respondieran a GCS en dosis elevadas. Estudios posteriores, han demostrado la eficacia del tratamiento combinado de GCS con CIF oral en dosis diarias, ³⁸⁻⁴² sobre todo el realizado por el National Institute of Health (NIH) ⁴² con un protocolo estandarizado y un seguimiento promedio de 8 años (rango: 6 meses a 24 años) en el que reportaron una mortalidad de 13 % relacionada con la GW y/o con complicaciones del tratamiento. Una de las complicaciones frecuentes observadas con este esquema de tratamiento fueron las infecciones (73 de los 158 pacientes) y entre ellas las neumonías (39 % de las infecciones), particularmente

la producida por *Pneumocystis carinii*; sin embargo, las infecciones contribuyeron a la muerte en sólo el 3 % de los pacientes.

A pesar del éxito logrado con este tratamiento desde el año 1970, se comenzaron a partir de este reporte del NIH (año 1992), a evaluar otros esquemas terapéuticos alternativos, al reconocer la morbilidad producida por el tratamiento con CIF por vía oral en dosis diarias a largo plazo (supresión de la médula ósea, infección, cistitis, cáncer, esterilidad entre otras)²⁸. Entre estos esquemas alternativos para formas moderadas o severas de GW han figurado: el uso combinado de GCS con CIF en pulsos endovenosos³⁰, CIF oral en dosis diarias con Methotrexate (MTX) semanal^{43,44} y otros esquemas que permanecen controversiales, tales como el uso de inmunoglobulina endovenosa^{45,46}, globulina antitimocítica⁴⁷, plasmáferesis²⁸ y trimetoprim-sulfametoxazol, este último para prevención de recaídas⁴⁸. En algunos centros se han reportado buenas experiencias con el trasplante renal^{49,50}. El estudio de Guillevin et al³⁰ reportado en 1997 con pulsos endovenosos con CIF, concluyó en que este esquema terapéutico es tan efectivo como la CIF oral en obtener remisiones iniciales en pacientes con GW pero con menos efectos secundarios; sin embargo, el tratamiento no mantiene las remisiones y al igual que la CIF oral tampoco previene las recaídas, lo que cuestiona su uso a largo plazo. Los resultados preliminares obtenidos con la combinación CIF oral diaria y MTX semanal son alentadores^{43,44}, pero existen reservas con los efectos adversos potenciales de ambas drogas. A diferencia de la CIF el MTX no produce cistitis o cáncer de vejiga⁵¹ e induce a pocas malignidades hematológicas y linfoides⁵², pero puede producir neumonitis (fibrosis intersticial pulmonar), y hepatotoxicidad^{43,44}.

La conclusión de Hoffman²⁸ de todo este caudal de información acumulada por más de 30 años y hasta que surja información más convincente que establezca lo contrario, es que el esquema de Fauci y Wolff³⁸ de 1973 con GCS y CIF oral diaria, sigue siendo el estándar de oro para pacientes con GW severa.

Poliangeitis Microscópica. La Poliangeitis Microscópica (PAM) considerada como la variante de vasculitis de pequeños vasos (vénulas y capilares) de la Poliarteritis Nudosa se define como una vasculitis necrotizante con ausencia o escasos inmunodepositos; ^{12, 13,53-55} aunque la afectación principal es de los pequeños vasos, las arterias pequeñas y de mediano calibre también pueden estar comprometidas ⁵⁵.

La complicación renal se presenta en prácticamente todos los pacientes mientras que la pulmonar lo está en cerca de la mitad de los casos (**Tabla 1**)¹³. Sin embargo para muchos investigadores, la prevalencia de la complicación renal y pulmonar en GW y PAM es similar, dependiendo la presencia de una u otra complicación del estadio evolutivo ⁵⁶⁻⁵⁸. En GW se ha encontrado compromiso renal inicial en 18 % de los pacientes y de 77 % cuando la enfermedad progresa espontáneamente o a pesar del tratamiento⁴². Las GN Pauci-Immune necrotizante idiopática con CE sin manifestaciones extra-renales iniciales, pueden evolucionar a PAM con compromiso pulmonar ⁵³.

Desde el punto de vista clínico los pacientes afectados con PAM son generalmente personas mayores de 45 años. Al cuadro clínico de malestar general, astenia, mialgias e inapetencia se le asocian disnea, tos y hemoptisis cuando hay complicación pulmonar. La radiología pulmonar muestra en estos casos un patrón de lesiones poco definidas en parche en ambos campos pulmonares que expresan la hemorragia alveolar producida por la alvéolo-capilaritis ^{52, 59-61}. A diferencia de la variante macroscópica, la hipertensión arterial está ausente o es discreta en caso de presentarse ⁶⁰⁻⁶⁴. La anemia y la elevación de la velocidad de sedimentación globular usualmente presentes, determinan agregación importante en vasos conjuntivales. Las manifestaciones dominantes son la hematuria microscópica y la insuficiencia renal de curso rápidamente progresivo (IRRP). Histopatologicamente la lesión más frecuente está representada por Glomerulonefritis con CE oclusivos y necrosis fibrinoide focal y segmentaria ³⁵. Como ya se comentó, el compromiso renal puede ser inicialmente único,

adoptando las características de la Glomerulonefritis Pauci-inmune necrotizante idiopática con CE.

Los ANCA se encuentran positivos en el 80 a 90 % de los pacientes, predominando ligeramente los del tipo P (MPO) ANCA ^{4, 10, 11, 57, 65}. La MPO es una enzima que está localizada en los gránulos azurófilos de los neutrófilos y lisosomas de los monocitos. El patrón perinuclear de los anticuerpos anti-MPO-ANCA que se observa a la inmunofluorescencia indirecta, es el producto de un artefacto que se produce en el material fijado con etanol; la fijación con este alcohol provoca una liberación de los gránulos con MPO que por su marcada carga positiva se distribuye alrededor de la membrana nuclear cargada negativamente ^{13, 19, 66}. Los anticuerpos contra MPO están dirigidos contra múltiples epitopes que parecen estar localizados en un área restringida ⁶⁷⁻⁶⁹. Al igual que los autoanticuerpos anti-PR3-C-ANCA, los anti-MPO-P-ANCA son predominantemente del tipo IgG, subclases Ig1 e Ig4 ⁷⁰.

Existen pocos estudios prospectivos en relación al comportamiento de los anticuerpos ANCA y la actividad de la vasculitis y muchos de ellos han reportado resultados controversiales ^{65, 71-76}. Han et al ⁷⁶, publicaron recientemente que medidas seriadas de títulos de PR3 y de MPO-ANCA pueden predecir recaídas de VS-ANCA-positivas durante los períodos de remisión. En GW se ha encontrado que la elevación de los anti PR3-C-ANCA de la subclase IgG3 está generalmente asociada a exacerbación de la enfermedad; ⁵⁵ estudios similares realizados en vasculitis con autoanticuerpos tipo anti-MPO-P-Anca han reportado que los ANCA permanecen elevados a pesar de la remisión de la enfermedad, no siendo frecuentes las recaídas ^{65, 71}. Sin embargo, los títulos de estos anticuerpos parecen correlacionarse con función renal y enfermedad glomerular estable, cuando permanecen bajos de manera persistente ⁷⁷.

La mayor parte de los estudios que se han hecho comparando la sobrevida de pacientes anti-C-ANCA positivos con los anti-P-ANCA, no han

mostrado diferencias ^{56, 77-79}. Sin embargo, Hogan et al. reportaron en 1996, ⁸⁰ menor sobrevida en pacientes con PAM y anticuerpos anti-C-ANCA positivos al compararlos con la mayoría que tenían anti-P-ANCA.

La administración de GCS por vía oral y sistémica en altas dosis, suele ser muy efectiva en reducir los síntomas. Aunque en un estudio controlado pionero publicado por el Medical Research Council en 1960, no se demostró que los GCS redujeran la mortalidad, ⁸¹ otros estudios han reportado una sobrevida de 48 % en 5 años en pacientes tratados con GCS contra 13 % en casos no tratados ⁸². La mayor parte de los estudios que se han hecho comparando la sobrevida de pacientes anti-C-ANCA positivos con los anti-P-ANCA, no han mostrado diferencias ⁷⁷⁻⁷⁹. Sin embargo Drogas inmunomoduladoras como la azatioprina, el methotrexate y especialmente la CIF por vía oral o en pulsos, aumentan la sobrevida de estos pacientes cuando se asocia a los GCS ^{4, 10, 78, 82-87}. Efectos benéficos también han sido reportados en algunos pacientes con el uso de micofenolato ⁸⁶ y de anticuerpos monoclonales contra células T ⁸⁸. El trimetoprim-sulfametoxazole ha sido encontrado útil para prevenir las recaídas durante la terapia de mantenimiento ⁸⁶. La combinación de GCS, CIF y plasmaféresis ha sido utilizada en pacientes con PAM e insuficiencia renal rápidamente progresiva, con resultados controversiales, aunque pareciera ser más útil en pacientes que ameritan diálisis ⁸¹. Algunos pacientes con PAM han sido trasplantados con éxito; ^{81, 89} la recurrencia de la enfermedad ha sido reportada en algunos de estos casos ⁹⁰. Aquellos en que la PAM está asociada a Hepatitis Viral B, deben ser tratados con medicamentos antivirales ⁸⁴.

Síndrome de Churg-Strauss. El Síndrome de Churg-Strauss es una VS necrotizante que se caracteriza fundamentalmente por la presencia de asma severa, fiebre y eosinofilia, la cual fue descrita originalmente en 13 casos de autopsia por Churg y Strauss en 1951 ⁹¹. El rasgo histopatológico dominante está dado por la presencia en las áreas de necrosis vascular, de

granulomas con células gigantes epitelioides y de eosinófilos en varios tejidos, asociado a una arteritis usualmente granulomatosa de arterias medianas, similar a la observada en la forma macroscópica de la Poliarteritis Nudosa ⁸¹. Se desconoce su etiología, aunque una proteína catiónica eosinofílica ha sido demostrada en las lesiones granulomatosas ⁹². Afecta a pacientes de uno u otro sexo en grupos etarios variados. El asma bronquial está usualmente presente meses o años antes de que aparezca el componente vasculítico sistémico de la enfermedad ^{93,94}. Los síntomas sistémicos constitucionales son frecuentes, asociados a infiltrados pulmonares migratorios, neumonías y lesiones de vasculitis cutánea granulomatosa ⁹⁵. En algunos pacientes se ha reportado elevación de IgE y de inmunocomplejos circulantes ^{93,96,97}. La hipertensión arterial no es común pero la mortalidad es elevada, por insuficiencia cardíaca, hemorragia cerebral, enfermedad pulmonar y más raramente uremia. La proteinuria en rango no nefrótico y la hematuria microscópica discreta han sido reportadas con relativa frecuencia. La IRRP no es frecuente, lo que constituye un rasgo distintivo con la GW y la PAM. La complicación pulmonar se observa en más del 70 % de los pacientes, mientras que las manifestaciones renales están presentes en menos del 40 % de los casos ¹³. Sin embargo, comparte la mayor parte de los síntomas y lesiones histológicas renales glomerulares de las dos precedentes, ⁹ teniendo como rasgo diferencial la presencia de una nefritis intersticial aguda con gran cantidad de eosinófilos, similar a la observada en la angitis por hipersensibilidad ⁸¹.

Los ANCA se encuentran positivos en el 60 % de los pacientes, predominando francamente los del tipo P (MPO)-ANCA (70 a 80 % de los pacientes) ^{13, 17, 18,98-100}. El tratamiento también es similar al de las dos entidades anteriores, con GCS y drogas citotóxicas ¹³.

III. ENFERMEDAD ANTIMEMBRANA BASAL GLOMERULAR.

La enfermedad anti-Membrana Basal Glomerular (MBG) se caracteriza por la

producción de anticuerpos capaces de inducir GN en humanos y animales de experimentación ¹⁰¹. Hoy día se sabe que los anticuerpos anti-MBG están dirigidos contra la cadena \pm_2 en el dominio globular no colágeno de la porción C-terminal del colágeno tipo IV de la pared capilar glomerular y que se expresa en las células del timo humano, por lo que está disponible para la inducción de tolerancia ¹⁰²⁻¹⁰⁴. Se considera que células autoreactivas contra éste antígeno, están más propensas a reconocer el antígeno presentado por las células tímicas, aunque esto no se haga adecuadamente ¹⁰⁴.

La enfermedad usualmente se manifiesta con GN que cursa con IRRP, a menudo acompañada de manifestaciones de hemorragia pulmonar ^{33,105-107}. A esta forma clínica de la enfermedad en la que se asocia GN anti-MBG con hemorragia pulmonar es la que se conoce con el nombre de síndrome de Goodpasture (SGP) ^{108, 109}. Sin embargo, la frecuencia de hemorragia pulmonar varía sustancialmente con las cohortes. En el Reino Unido de una cohorte de 71 pacientes estudiados, entre 1980-1984, 65 % se presentaron con GN sin hemorragia pulmonar y un 35% con síndrome de Goodpasture (SGP), aunque eventualmente hasta un 50 % desarrollaron alguna forma de hemorragia pulmonar ¹¹⁰. En otra serie, esta vez de de USA, reportada por Wilson y Dixon en 1973, de 53 pacientes norteamericanos el 60 % presentó SGP y el 40 % restante GN anti-MBG sin hemorragia pulmonar ¹¹¹.

El SGP se presenta generalmente en varones jóvenes y tiende a tener un curso más fulminante que la GW; en mujeres tiende a presentarse a mayor edad, faltando con frecuencia el compromiso pulmonar ³⁵. A diferencia de la GW, el tracto respiratorio superior no está afectado y faltan las manifestaciones oculares, dermatológicas, articulares y neurológicas periféricas. El compromiso pulmonar, generalmente se manifiesta con hemoptisis por hemorragia pulmonar, disnea, estertores roncantes y sibilantes e insuficiencia respiratoria severa ¹⁰⁶. El compromiso renal generalmente se expresa por oligoanuria, hematuria macro o microscópica,

proteinuria en rango no nefrótico e IRRP¹⁰⁶. El estado general del paciente está profundamente afectado con astenia, hiporexia marcada y anemia inducida por la hemorragia pulmonar. Los anticuerpos anti-MBG usualmente son demostrados en el suero y constituyen un elemento diagnóstico diferencial cardinal. En un bajo porcentaje de casos estos anticuerpos no pueden ser demostrados en el suero sino en el tejido renal utilizando técnicas histoquímicas con anticuerpos fluorescentes o marcados con inmunoperoxidasa. La biopsia renal es indispensable para un diagnóstico definitivo. Desde el punto de vista histopatológico la lesión más frecuente es la Glomerulonefritis Difusa con crecientes epiteliales oclusivos;^{35,81,107} con técnicas inmunohistoquímicas es posible poner en evidencia la deposición lineal de IgG no sólo en las paredes capilares glomerulares, sino en la membrana basal de los túbulos³⁵. Ocasionalmente, algunos pacientes con anticuerpos anti-MBG presentan anticuerpos anti p(MPO)-ANCA¹¹². En estos casos, el diagnóstico diferencial debe establecerse con otros cuadros ANCA positivos que cursan con hemorragia pulmonar, particularmente vasculitis sistémicas^{113,114}. El tratamiento fundamental se hace con Glucocorticoides, Ciclofosfamida y Plasmaféresis para la remoción de los anticuerpos anti-MBG circulantes¹¹⁵. La hemodiálisis generalmente es necesaria⁸⁴. El trasplante renal ha sido reportado con éxito en varios pacientes¹¹⁶.

IV. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

El compromiso pulmonar es una complicación común en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), presentándose en el 50 a 70 % de los pacientes en el curso de su enfermedad^{8,10}. Con frecuencia, sobre todo en los períodos de reactivación de la enfermedad, se acompaña de manifestaciones clínicas y paraclínicas que evidencian el compromiso renal por la misma enfermedad. Las complicaciones pulmonares incluyen: infección, pleuritis, fibrosis intersticial, atelectasia secundaria a paresia diafragmática, neumonitis aguda y edema pulmonar¹¹⁷.

Las complicaciones pulmonares graves como la

hemorragia pulmonar difusa (HPD) se observan en menos del 2 % de los pacientes con LES y tienen una elevada mortalidad (70 a 90 %)^{8,118-123}. En series de autopsia, se ha encontrado que la HPD constituyó la causa principal de muerte en pacientes con LES entre el 10,5 y 14,5 % de los casos^{120,124}. La patogenia de esta complicación pulmonar no está bien definida, pero se presume que está mediada por inmunocomplejos. La patología pulmonar observada en la mayoría de los casos en que ha sido reportada, es una hemorragia alveolar, sin vasculitis, con daño alveolar difuso e inflamación intersticial pulmonar¹²⁵. El modo de presentación clínica es similar al de la neumonitis lúpica aguda con aparición súbita de fiebre, disnea, tos y hemoptisis. El curso es rápidamente progresivo con taquipnea, taquicardia, hipotensión arterial, franca hemoptisis y distrés respiratorio agudo. La hemorragia pulmonar en esta y en otras situaciones similares, puede ser estimada por el índice de difusión pulmonar con monóxido de carbono (CO) que toma en consideración el volumen alveolar (DLCO/VA) y mide la cantidad de eritrocitos extravasados que se encuentran en el alvéolo pulmonar y que se unen al CO después de que éste ha sido inhalado¹²⁶. En casos de LES con HPD la técnica ha sido utilizada con éxito, pero tiene muchas limitaciones cuando el paciente se encuentra en condiciones críticas⁸. Las pruebas inmunológicas están francamente alteradas con positividad de AAN y anti-ADN e hipocomplementemia. La hemoglobina cae súbitamente y la telerradio de tórax muestra un infiltrado difuso bilateral de predominio basal con un patrón típicamente alveolar (nodular grueso, alodonoso u homogéneo)¹⁰. En algunos pacientes la hemoptisis puede faltar haciéndose el diagnóstico generalmente por necropsia. La lesión pulmonar a menudo se asocia a manifestaciones multisistémicas de la enfermedad, incluidas las de riñón. Las manifestaciones nefrológicas son muy variadas, encontrándose con frecuencia proteinuria e insuficiencia renal y al estudio histopatológico del tejido renal Glomerulonefritis Lúpica Clase IV (OMS)⁸. Al igual que en otras enfermedades autoinmunes, se pueden detectar ocasionalmente anticuerpos anti-P (MPO)-ANCA¹²⁷.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otras causas de HPD grave tales como la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular, vasculitis sistémicas necrotizantes, el síndrome antifosfolípido primario y con aquellas condiciones clínicas que pueden precipitar un cuadro de coagulación intravascular diseminada²⁻⁷. En ciertas circunstancias clínicas, sobre todo en pacientes con nefropatías de etiología diversa cursando con insuficiencia renal crónica severa, el diagnóstico diferencial también debe establecerse con insuficiencia cardíaca congestiva, neumonitis urémica y edema pulmonar no cardiogénico¹⁰.

La muerte de los pacientes está habitualmente relacionada con insuficiencia respiratoria severa, hemorragia e infección. El tratamiento básico consiste en el uso de corticoesteroides y drogas inmunosupresoras (ciclofosfamida, azatio-prina y 6-mercaptopurina) con plasmaféresis, hemodiálisis y ventilación mecánica si son necesarios^{119-121,128}. Sin embargo y al igual que las VS y SGP, se requieren en la HPD-LES, más estudios controlados, evaluación de nuevas estrategias y nuevas drogas para un tratamiento más efectivo y una sobrevida mayor en esta grave enfermedad^{8,115,129}.

V. CONCLUSIONES

Los síndromes reno-pulmonares hemorrágicos son situaciones clínicas particularmente graves, generalmente producidos por enfermedades inmunológicas, donde está en peligro inminente la vida del enfermo. Se requiere en estos casos de un diagnóstico precoz de la enfermedad con la determinación de ANCA, anticuerpos anti-MBG, AAN y la práctica de una telerradio de tórax y de biopsia renal, como elementos cardinales. El diagnóstico diferencial debe establecerse en forma rápida, entre enfermedades graves como vasculitis sistémicas necrotizantes, enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular, lupus eritematoso sistémico con hemorragia pulmonar difusa, el síndrome antifosfolípido primario y con aquellas condiciones clínicas que pueden precipitar un

cuadro de coagulación intravascular diseminada. El tratamiento en general consiste en el uso de drogas inmunomoduladoras en diversos regímenes y de diversos procedimientos como la plasmaféresis, ventilación mecánica y hemodiálisis. El trasplante renal ha sido reportado con éxito en pacientes con GW, PAM, SCS, GN anti-MBG y NL que llegan a IRCT. La muerte de los pacientes está habitualmente relacionada con la insuficiencia respiratoria severa, hemorragia pulmonar, infección respiratoria y sepsis, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca.

VI. REFERENCIAS

1. Richardson JR. Pulmonary-renal diseases. *Mercy Med* 1983; 2(3):96-99.
2. Robboy SJ, Minna JD, Colman RW, Birndorf NI, Lopas H. Pulmonary hemorrhage syndrome as a manifestation of disseminated intravascular coagulation: analysis of ten cases. *Chest* 1973; 63:718-21.
3. Someren AO, Honig E, Gaffney E, Hewan-Lowe K. Massive asphyxiating pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis in a 41-year old woman. *South Med J* 1983; 76:775-81.
4. Letherman JW, Davies SF, Hoidal JR. Alveolar hemorrhage syndrome: diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine* 1984; 3:343-61.
5. Travis WD, Carpenter HA, Lie JT. Diffuse pulmonary hemorrhage. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:702-8.
6. Gertner E, Lie JT. Pulmonary capillaritis, alveolar hemorrhage, and recurrent microvascular thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:1224-28.
7. Crausman RS, Achenbach GA, Pluss WT, O'Brien RF, Jennings CA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1995; 22:554-56.
8. Lee JG, Joo KW, Chung WK, Jung YC, Zheung SH, Yoon HJ et al. Diffuse alveolar hemorrhage in Lupus Nephritis. *Clin Nephrol* 2000; 54(4):282-88.
9. Vargas-Arenas RE. Vasculitis necrotizantes y enfermedad renal, en: Vivian Sukerman B (ed): *Enfermedad Vascular*. Caracas, Venezuela: Gráficas Evi II, C.A.2001, pp.:71-83.
10. Quismorio jr FP. Pulmonary manifestations, en: Wallace DJ, Hahn BH (eds): *Dubois' Lupus Erythematosus*. Chap.: 36. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993,4th Edition, pp:343-55.
11. Sneller MC, Fauci AS. Pathogenesis of vasculitis syndromes. *Med Clin NA* 1997;81(1):221-42.
12. Fauci AS. Síndromes de las vasculitis, en: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds) : *Harrison. Principios de Medicina Interna*. Buenos Aires : McGraw Hill. 2002,15th Edition, Vol. II, pp :2288-2302.

13. Jennette JC. Renal involvement in systemic vasculitis, en: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds): *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Chap.: 23. Philadelphia: Lippincott-Raven.1998, 5th Edition, vol.2, pp:1059-95.
14. ter Maaten JC, Franssen CFM, Gans ROB, Strack van Shijndel RJM, Hoorntje SJ. Respiratory failure in ANCA-Associated vasculitis. *Chest* 1996;110: 357-62.
15. Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. The Glomerular Disease Collaborative Network: Clinical course of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. *Ann Intern Med* 1990; 113: 656-63.
16. Shultz DR, Diego JM. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2000; 29: 267-85.
17. Bosch X, Mirapeix E, Font J, Cervera R, Ingelmo M, Khamashta MA et al. Anti-myeloperoxidase autoantibodies in patients with necrotizing glomerular and alveolar capillaritis. *Am J Kidney Dis* 1992;20: 231-9.
18. Lhote F, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome: clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 911-97.
19. Charles LA, Falk RJ, Jennette JC. Reactivity of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with HL-60 cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 53(2): 243-53.
20. Jennette JC, Hoidal JH, Falk RJ. Specificity of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies for proteinase 3. *Blood* 1990; 78: 2263-64.
21. Kallenberg CGM, Mulder AHL, Cohen Tervaert JW. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *Am J Med* 1992;93:675-82.
22. Gross WL, Schmitt WH, Csernok E. ANCA and associated diseases: immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol* 1993; 91: 1-12.
23. Jennette JC, Falk RJ. Editorial: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Pathol* 1993; 99(3): 221-23.
24. Hardarson S, Labrecque DR, Mitros FA, Neil GA, Goeken JA. Antineutrophil cytoplasmic antibody in inflammatory bowel and hepatobiliary diseases: High prevalence in ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis. *Am J Clin Path* 1993; 99: 277-81.
25. Bourreille A, Doubremelle M, Colombel JF. Anticorps anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles et anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae : de nouveaux outils biologiques pour le diagnostic des maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Rev Méd Interne* 2003; 24: 147-50.
26. Wegener F. Über generalisierte septische Gefässerkrankungen. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1936;29:202-10.
27. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA. The epidemiology of Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 87-92.
28. Hoffman GS. Editorial: Treatment of Wegener's Granulomatosis: Time to change the standard of care?. *Arthritis Rheum* 1997; 40:2099-2104.
29. van der Woud FJ, Lobatto S, Permin H, van der Giessen M, Rasmussen N, Wilk A. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; i: 425-29.
30. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrouse B, Royer I et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2187-98.
31. Rao Jk, Allen NB, Feussner JR, Weinberger M. A prospective study of antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) and clinical criteria in diagnosing Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1995; 346: 926-31.
32. Hagen EC, Daha MR, Hermann J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G et al. for the EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. Development and standardization of solid phase assays for the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). A report on the second phase of an international cooperative study on the standardization of ANCA assays. *Kidney Int* 1998; 53: 743-53.
33. Iking-Konert C, Vogt S, Radsa KM, Wagner C, Hänsch GM, Andrassy K. Polymorphonuclear neutrophils in Wegener's granulomatosis acquire characteristics of antigen presenting cells. *Kidney Int* 2001; 60: 2247-62.
34. Schwarting A, Hagen D, Odenthal M, Bockmann, Dienes HP, Wandel E et al. Proteinase-3 mRNA expressed by glomerular epithelial cells correlates with crescent formation in Wegener's granulomatosis. *Kidney Int* 2000; 57: 2412-22.
35. Jennette JC. Crescentic Glomerulonephritis, en: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds): *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Chap.:14. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1998, 5th Edition, Vol. 1, pp: 625-56.
36. Walton EW. Giant cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *BMJ* 1958; 2: 265-70.
37. Hollander D, Manning RT. The use of alkylating agents in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1967; 67: 393-98.
38. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1973; 53:5-61.
39. Reza MJ, Dornfeld L, Goldberg LS, Bluestone R, Pearson CM. Wegener's granulomatosis: long term followup of patients treated with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1975; 18: 501-6.
40. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
41. Brandwein S, Esdaile J, Danoff D, Tannenbaum H. Wegener's granulomatosis: clinical features and outcome in 13 patients. *Arch Intern Med* 1983; 143: 476-79.
42. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.

SÍNDROMES RENOPULMONARES

43. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Fauci AS. The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1322-29.
44. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, Kerr GS, Hallahan CW, Fauci AS. An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 608-13.
45. Jayne DRW, Esnault VLM, Lockwood CM. ANCA anti-idiotypic antibodies and the treatment of systemic vasculitis with intravenous immunoglobulin. 1993; 6: 207-19.
46. Richter C, Schnabel A, Cernok E, de Groot K, Reinhold-Keller E, Gross WL. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1995; 101: 2-7.
47. Hagen EC, de Keizer RJ, Andrassy K, van Bowen WP, Buijn JA, van Es LA et al. Compassionate treatment of Wegener's granulomatosis with rabbit anti-thymocyte globulin. *Clin Nephrol* 1995; 43: 351-59.
48. de Groot K, Reinhold-Keller E, Tatsis E, Paulsen J, Heller M, Nölle B, Gross WL. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis: methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2052-61.
49. Wrenger E, Pirsh JD, Cangro CB, D'Allessandro AM, Knechtle SD, Kalayoglu M et al. Single-Center experiences with renal transplantation in patients with Wegener's granulomatosis. *Transpl Int* 1997; 10: 152-56.
50. Slot MC, Tervaert JW, Franssen CF, Stegeman CA. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Int* 2003; 63: 670-7.
51. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linchan WM, Hallahan CW, Lohensky I et al. Cyclophosphamide induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 477-84.
52. Moder KG, Tefferi A, Cohen MD, Menke DM, Luthra HS. Hematologic malignancies and the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Am J Med* 1995; 99: 276-81.
53. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides. The proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
54. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibodies-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 33-9.
55. Franssen CFM, Stegeman CA, Kallenberg CGM, Gans ROB, de Jong PE, Hoorntje SJ et al. Antiproteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. *Kidney Int* 2000; 57: 2195-2206.
56. Geffriaud-Ricouard C, Noël LH, Chauveau D, Houhou S, Grünfeld JP, Lesavre P. Clinical spectrum associated with ANCA of defined specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* 1993; 39: 125-36.
57. Franssen CFM, Gans ROB, Kallenberg CGM, Hageluken C, Hoorntje SJ. Disease spectrum of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. Distinct differences between patients with Antiproteinase 3- and antimyeloperoxidase autoantibodies. *J Intern Med* 1998; 244: 209-16.
58. Goldschmeding R, Cohen-Tervaert JW, Gans ROB, Dolman KM, van Den Ende ME, Kuizinga MC et al. Different immunological specificities and disease associations of c-ANCA and p-Anca. *Neth J Med* 1990; 36: 114-16.
59. Cohen Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, van Der Giessen M, Huitema MG, van Der Hem GK et al. Autoantibodies against myeloid lysosomal enzymes in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990; 37: 799-806.
60. Sinico RA, Gregorini G, Radice A, Campanini M, Pozzi C, Quarenghi M et al. Clinical significance of antibodies to myeloperoxidase in vasculitic syndromes, en: Sessa A, Meroni M, Battini G (eds): *Renal involvement in Systemic vasculitis. Contributions to nephrology. Basilea: Karger. 1991; pp: 31-37.*
61. Shin M, Young KR, Ho KJ. Wegener's granulomatosis upper respiratory tract and pulmonary radiographic manifestations in 30 cases with pathogenetic consideration. *Clin Imaging* 1998; 22: 99-104.
62. Davson J, Ball J, Platt R. The kidney in periarteritis nodosa. *Q J Med* 1948; 17: 175-202.
63. Savage COS, Winearls C, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985; 56: 467-83.
64. Balow JE. Renal vasculitis. *Kidney Int* 1985 ;27 :954-64.
65. Gaskin G, Savage COS, Ryan JJ, Jones S, Rees AJ, Lockwood CM et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during long-term follow-up of 70 patients with systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 689-94.
66. Pryzwansky MB, Martin LE, Spitznagel JK. Immunocytochemical localization of myeloperoxidase, lactoferrin, lysosyme and neutral proteases in human monocytes and neutrophil granulocytes. *J Reticuloendothel Soc* 1978; 24: 295-310.
67. Audrain MAP, Baranger TAR, Moguilevski N, Martin SJ, Devys A, Lockwood CM et al. Antinative and recombinant monoclonals and human autoantibodies. *Clin Exp Immunol* 1997; 107: 127-34.
68. Short AK, Lockwood CM. Studies on epitope restriction on myeloperoxidase (MPO), an important antigen in systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 270-76.
69. Capizzi SA, Viss MA, Hummel AM, Fass DN, Specks U. Effects of carboxy-terminal modifications of proteinase 3 (PR3) on the recognition by PR3-ANCA. *Kidney Int* 2003; 63: 756-60.
70. Brouwer E, Cohen Tervaert JW, Horst G, Huitema

- MG, van Der Guessen M, Limburg PC et al. Predominance of Ig1 and Ig4 subclasses of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with Wegener's granulomatosis and clinically related conditions. *Clin Exp Immunol* 1991; 83: 379-86.
71. Cohen Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, van Der Giessen M, Huitema MG, Koolen MI et al. Associations of autoantibodies to myeloperoxidase with different forms of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1264-72.
 72. Peterson E, Heigl Z. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA and p-ANCA) titers in relation to disease activity in patients with necrotizing vasculitis: A longitudinal study. *Clin Nephrol* 1992; 37: 219-28.
 73. Jayne DRW, Gaskin G, Pusey CD, Lockwood CM. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *Q J Med* 1995; 88: 127-33.
 74. Ara J, Mirapeix E, Rodriguez R, Saurina A, Darnell A. Relationship between ANCA and disease activity in small vessel vasculitis patients with anti-MPO ANCA. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1667-72.
 75. Kyndt X, Reumaux D, Bridoux J, Tribout B, Bataille P, Hachulla E, Hatron PI et al. Serial measurements of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic vasculitis. *Am J Med* 1999; 106: 527-33.
 76. Han WK, Choi HK, Roth RM, McCluskey RT, Niles JL. Serial ANCA titers: Useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2003; 63: 1079-85.
 77. Franssen CFM, Stegeman CA, Oost-Kort WW, Jallenberg CGM, Limburg PC, Tiebosch A et al. Determinants of renal outcome in antimyeloperoxidase associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1915-23.
 78. Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. The glomerular Disease Collaborative Network. Clinical course of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. *Ann Intern Med* 1990; 113: 656-63.
 79. Franssen CFM, Gans ROB, Arends AJ, Hageluken C, ter Wee PM, Gerlag PGG et al. Differences between anti-myeloperoxidase and anti-proteinase 3 associated renal disease. *Kidney Int* 1995; 47: 193-99.
 80. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ. The glomerular Disease Collaborative Network. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 23-32.
 81. Adler SG, Cohen AH, Glassock RJ. Secondary glomerular diseases, en: Brenner BM (ed): *Brenner & Rector's: The Kidney*. Chap. 31. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1996, 5th Edition, Vol. II, pp. 1498-1596.
 82. Frohnert PP, Sheps SG. Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. *Am J Med* 1967; 48: 8-14.
 83. Savage SOS, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997; 349: 553-58.
 84. Hellman DB., Stone JH. *Arthritis & Musculoskeletal Disorders: Vasculitic syndromes*, en: Tierney jr LM, Mc Phee SJ, Papadakis MA (eds): *Current Medical Diagnosis & Treatment*. Chap.: 20. Stamford: Appleton & Lange 1999, 38th Edition, pp: 819-24.
 85. Jayne DRW, Rasmussen N. European collaborative trials in vasculitis: EUVAS- update and latest results. *Clin Exp Immunol* 2000; 120(Supp 1): 13-15.
 86. Savage COS. Nephrology Forum: ANCA-associated renal vasculitis. *Kidney Int* 2001; 60: 1614-27.
 87. Guillevin L, Cohen P, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Puéchal X et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Research)* 2003; 49: 93-100.
 88. Jayne DRW. Immunotherapy for ANCA-associated systemic vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 1998; 112 (Supp 1): 12-13.
 89. Montalbert C, Carvallo A, Broumarld B, Noble D, Anstine LA, Currier CB jr. Successful renal transplantation in polyarteritis nodosa. *Clin Nephrol* 1980; 14: 206-9.
 90. Nachman PH, Segelmark M, Nestman K, Hogan SL, Satterly KK, Jennette JC et al. Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after renal transplantation: a pooled analysis. *Kidney Int* 1999; 56: 1544-50.
 91. Churg J, Strauss I. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277-301.
 92. Tai P, Holt ME, Denny P et al. Deposition of eosinophil cationic protein in granulomas in allergic granulomatosis and vasculitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289(6442): 400-2.
 93. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia. A clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 65-81.
 94. Balow JE, Fauci AS. *Vasculitic Diseases of the Kidney: Polyarteritis Nodosa, Wegener's granulomatosis, Allergic angiitis and Granulomatosis and Other Disorders*, en: Schrier RW, Gottschalk CW (eds): *Diseases of the Kidney*. Chap.: 76. Boston: Little Brown & Co. 1988, 4th Edition, pp: 2335-60.
 95. Finan MC, Winkelmann RK. The cutaneous extravascular necrotizing granuloma (Churg-Strauss granuloma) and systemic disease. A review of 27 cases. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 142-58.
 96. Chumbley LC, Harrison EG, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 477-84.
 97. Katz P, Fauci AS. Systemic vasculitis, en: Frank MM, Austen KF, Klamann HN, Unanue ER (eds): *Samter's Immunologic Diseases*. Chap.: 45. Boston: Little Brown & Co. 1995; pp: 849-64.
 98. Cohen Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, van Dem Borne AE, Kallenberg CGM. Anti-myeloperoxidase antibodies in the Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 1991; 46: 70-71.
 99. Guillevin L, Visser H, Noël LH, Pourrat J, Vernier I, Gayraud M et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without

SÍNDROMES RENOPULMONARES

- hepatitis B virus infection and Churg-Strauss syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 1345-49.
100. Falk RJ, Jennette JC. ANCA small-vessel vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 314-22.
 101. Lerner R, Glasscock R, Dixon F. The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J Exp Med* 1967; 126: 989-1004.
 102. Saus J, Wieslander J, Langeveld JPM, Quiñones S, Hudson BG. Identification of the Goodpasture antigen as the 3(IV) chain of collagen IV. *J Biol Chem* 1988; 263: 13374-80.
 103. Phelps RG, Turner AN. Goodpasture's Syndrome: new insights into pathogenesis and clinical picture. *J Nephrol* 1996; 9: 111-17.
 104. Wong D, Phelps RG, Turner AN. The Goodpasture antigen is expressed in the human thymus. *Kidney Int* 2001; 60: 1777-83.
 105. Briggs WA, Johnson JP, Teichman S, Yeager HCX, Wilson CB. Anti-glomerular basement membrane antibody mediated glomerulonephritis and Goodpasture's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58: 348-61.
 106. Turner N, Lockwood CM Rees AJ. Antiglomerular Basement Membrane Antibody Mediated Nephritis, en: Schrier RW, Gottschalk CW (eds): *Diseases of the Kidney*. Boston: Little Brown & Co.1993, pp: 1865-94
 107. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; 63: 1164-77.
 108. Stanton MC, Tange JD. Goodpasture's syndrome (pulmonary hemorrhage associated with glomerulonephritis). *Aust Ann Med* 1958;7:132-7.
 109. Martinez JS, Kholer PF. Variant "Goodpasture's syndrome" ? The need for immunologic criteria in rapidly progressive glomerulonephritis and hemorrhagic pneumonitis. *Ann Intern Med* 1971; 75: 67-76.
 110. Savage CO, Pusey CD, Browman C, Rees AJ, Lockwood CM. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 301-4.
 111. Wilson CB, Dixon FJ. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int* 1973; 3: 74-89.
 112. Bosch X, Mirapeix E, Font J, Borrellas X, Rodriguez R, López-Soto A et al. Prognostic implication of antineutrophil cytoplasmic antibodies with myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol* 1991; 36: 107-13.
 113. Leatherman JW, Sibley RK, Davies SF. Diffuse intrapulmonary hemorrhage and glomerulonephritis unrelated to anti-glomerular basement membrane antibody. *Am J Med* 1982; 72(3):401-10.
 114. Niles JL, Bottinger EP, Saurina GR, Kelly KJ, Pan G, Collins AB et al. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. *Arch Intern Med* 1996; 156: 440-5.
 115. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma-exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1033-42.
 116. Deegens JKJ, Artz MA, Hoitsma AJ, Netzels JFM. Outcome of renal transplantation in patients with pauci-immune small vessel vasculitis or anti-GBM disease. *Clin Nephrol* 2003; 59: 1-9.
 117. Pines A, Kaplinsky N, Olchovsky D, Rozenman J, Frankl O. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features of its subgroups. *Chest* 1985; 88: 129-35.
 118. Eagen JW, Memoli VA, Roberts JL, Mathew GR, Schwartz MM, Lewis EJ. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1978; 57: 545-60.
 119. Carette S, Macher AM, Nussbaum A, Plotz PH. Severe, acute pulmonary disease in patients with systemic lupus erythematosus: ten years of experience at the National Institutes of Health. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14: 52-9.
 120. Abud-Mendoza C, Diaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D. Fatal pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Occurrence without hemoptysis. *J Rheumatol* 1985; 12: 558-61.
 121. Schwab EP, Schumacher HR, Freundlich JB, Callegari PE. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 8-15.
 122. Erickson RW, Franklin WA, Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 114-23.
 123. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwartz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1997; 76: 192-202.
 124. Mintz G, Galindo LF, Fernández-Diez J, Jimenez FJ, Robles-Saavedra E, Enrique-Casillas RD. Acute massive pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1978; 5: 39-50.
 125. Myers J, Katzenstein AA. Microangiitis in lupus-induced pulmonary hemorrhage. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 552-56.
 126. Greening AP, Hughes JMB. Serial estimations of carbon monoxide diffusing capacity in intrapulmonary hemorrhage. *Clin Sci* 1981; 60: 507-12.
 127. Nässberger L, Sjöholm AG, Jonsson H, Sturfelt G, Åkesson A. Autoantibodies against neutrophil cytoplasm components in systemic lupus erythematosus and in hydralazine-induced lupus. *Clin Exp Immunol* 1990; 81: 380-83.
 128. Kotzin BL, O'dell JR. Systemic Lupus Erythematosus Katz P, en: Frank MM, Austen KF, Klamon HN, Unanue ER (eds): *Samter's Immunologic Diseases*. Boston: Little Brown & Co. 1995; pp: 667-97.
 129. Guillevin L, Mahr A, Cohen P. Les vascularites nécrosantes systémiques : classification et stratégies actuelles de traitement. *Rev Méd Interne* 2003; 24: 172-82.

ENFERMEDAD DE PÁNICO: SU IMPACTO EN LA PRÁCTICA DE LA MEDICINA INTERNA

Italo Marsiglia G.*

Resumen

Sigmund Freud notó la coincidencia de pánico con agorafobia y en 1895 identificó a la ansiedad como el aspecto relevante del complejo sintomático que denominó neurosis de ansiedad. La afección fue considerada de índole estrictamente emocional hasta comienzos de la década de los sesenta del Siglo XX, cuando DF Klein puso en evidencia su naturaleza biológica, al comprobar la respuesta favorable a los antidepresivos. Posteriormente, la experiencia emocional central de la enfermedad, el terror por la sensación de catástrofe inminente, quedó reflejada en el término de desorden o enfermedad de pánico.

Esta revisión sobre la enfermedad de pánico comprende su historia, epidemiología y los aspectos etiopatogénicos más novedosos, genéticos, neurobiológicos y psicosociales. Se incluyen los conceptos básicos psicoanalíticos y conductistas (behavioristas) sobre el pánico y la agorafobia. Se revisa el cuadro clínico, el curso evolutivo y el tratamiento, destacándose la utilidad de los inhibidores selectivos de la serotonina y la terapia cognitiva conductista.

Se hace énfasis en el impacto de la enfermedad de pánico en la práctica de la Medicina Interna, al

*Profesor titular, UCV, Escuela de Medicina "Luis Razetti"

estimar como frecuente la observación de estos pacientes en las salas de emergencia e inclusive, en las unidades de cuidados Intensivos. Ellos, por la intensidad y dramatismo de la sintomatología, obligan al diagnóstico diferencial y exclusión de otras afecciones médicas agudas.

La descripción de un caso clínico de pánico asociado a taquicardia paroxística supraventricular, ejemplariza el diagnóstico diferencial con el infarto agudo del miocardio.

Introducción

Los aspectos novedosos de la enfermedad de pánico guardan relación con la evolución histórica de los conceptos psiquiátricos y psicodinámicos sobre el proceso y las más recientes adquisiciones en el campo de la genética, la neurobiología y la farmacología. Esta enfermedad, que fue considerada como un trastorno estrictamente emocional, denominado neurosis de ansiedad, hoy se vincula su etiopatogenia con factores biológicos y psicosociales.

Los términos, neurosis de ansiedad, neurosis cardíaca, síndrome de DaCosta, corazón de soldado y astenia neurocirculatoria, son sólo algunas de las denominaciones recibidas por la enfermedad de pánico en algo más de un siglo, que ponen de manifiesto, la importancia de las manifestaciones

somáticas como expresión de ansiedad patológica. Pero también, como una señal de nuestros tiempos, la experiencia emocional central de esta afección, el terror por la sensación de catástrofe inminente, queda reflejada en la terminología oficial de desorden o enfermedad de pánico ¹.

Sin embargo, la postura epistemológica de los psiquiatras y más aún de aquellos que defienden la concepción psicodinámica o psicoanalítica, difiere totalmente del ángulo visual de los internistas, cardiólogos e investigadores médicos que, a lo largo de los años se han dedicado a su estudio. Los primeros, con la tendencia a centrar su atención sobre la ansiedad del pánico, como un fenómeno de la vida mental, en el mundo del significado y la información; y los segundos, viendo en las manifestaciones cardiorespiratorias del pánico, un fenómeno biológico, en el universo de la materia y la energía ².

En lo personal, pienso que esta diploplia conceptual ya no sería tal, si concibiéramos a la mente como un producto biológico, que como tal, tiene su origen en la materia y en la energía; y a pesar de no reconocérsele límites o atributos organolépticos, es evidente que la mente es el resultado funcional más refinado y elevado del SNC. Por tanto, debemos pensar que las enfermedades mentales necesariamente presentan un sustrato biológico, aun, en su mayor parte desconocido, expresado, bien a nivel genético o bien como modificación adquirida con expresión molecular, que implique la modificación de la función, p.ej.: de neurotransmisores y sus receptores. Por otra parte, también es lógico pensar que en las enfermedades mentales, los efectos benéficos de la psicoterapia y de los psicofármacos, también tienen su origen en modificaciones favorables de naturaleza funcional ³.

El impacto de la enfermedad de pánico en la práctica de la Medicina Interna, puede estimarse por la frecuente observación de estos pacientes en las salas de emergencia e inclusive, en las unidades de cuidados intensivos, en donde el paciente, por la intensidad y dramatismo de la

sintomatología, obliga al diagnóstico diferencial y exclusión de otras afecciones médicas agudas, especialmente, cardíacas, respiratorias, endocrinas y neurológicas ³.

Historia

En 1871, Jacob Mendes DaCosta describió como "corazón irritable", un proceso cardíaco funcional en soldados de la Guerra Civil Americana, que también fue reconocido en combatientes de la Guerra Franco-Prusiana y Guerra de los Boer y en las grandes guerras del siglo XX ¹.

Sigmund Freud, en 1895, identificó a la ansiedad como el aspecto central del complejo sintomático que denominó neurosis de ansiedad.

Por otra parte, el término agorafobia fue aplicado en 1871 ⁴, a una afección en la cual, los pacientes presentaban temor a estar en sitios públicos, a no ser que estuviesen acompañados por un amigo o un familiar. La palabra deriva del griego y significa "temor al mercado". En 1885, Sigmund Freud notó la coincidencia de la agorafobia con los episodios de pánico.

En el siglo XX, a comienzo de los años 60, el farmacólogo DF Klein separó del grupo de las neurosis de ansiedad, un síndrome agudo de ansiedad con respuesta a las drogas, que posteriormente, en el Research Diagnostic Criteria fue llamado desorden de pánico ². La importancia de la observación original de Freud fue redescubierta, cuando se demostró que en muchos pacientes con enfermedad de pánico y agorafobia, los antidepresivos mejoraban ambos complejos sintomáticos ⁴.

Epidemiología

Los estudios epidemiológicos acerca de las enfermedades emocionales, realizados en los EEUU, informan que 15,7 millones de personas son afectadas cada año por desórdenes ansiosos y 30 millones en algún momento de su vida ⁵.

Los desórdenes de ansiedad causan sufrimiento no diferente al de las enfermedades somáticas y

en general, conllevan un alto costo, personal y social, si incluimos el resultante de la asistencia psiquiátrica y no psiquiátrica, hospitalización y cuidados de emergencia, medicamentos, disminución de la productividad, ausentismo laboral y suicidio.

La enfermedad de pánico tiene una prevalencia durante la vida de 1,5% a 2% de la población y para el pánico acompañado de agorafobia, la relación hembra: varón es de 2: 1. Aunque tanto el pánico como la agorafobia pueden ocurrir a cualquier edad, el pánico aparece más frecuentemente en adultos jóvenes, con edad promedio de 25 años ⁴.

Por su parte, la agorafobia tiene una prevalencia de por vida de 0,6% y su comienzo ocurre entre mediados y finales de la segunda década de la vida, predominando en el sexo femenino.

Al menos las 2/3 partes de los casos de agorafobia, también presentan episodios de pánico y en muchos casos, su inicio va ligado a un evento traumático ⁴.

En un estudio epidemiológico llevado a cabo en la Universidad de Columbia ⁶, se encontró que la asociación de pánico y enfermedad bipolar es frecuente y que, también es más común la coexistencia de pánico con otros procesos psiquiátricos; en ellos los episodios de pánico ocurren más tempranamente y la sintomatología resulta más intensa.

Etiopatogenia

La etiología del desorden de pánico es desconocida, pero se reconoce la influencia de la predisposición genética, la respuesta autonómica alterada y el aprendizaje social. La enfermedad muestra agregación familiar, aunque la concordancia en gemelos monocigóticos es de sólo 30%. El episodio agudo de pánico parece asociarse a incremento en la descarga noradrenérgica en el locus ceruleus ⁷.

En las 2/3 partes de los casos, la infusión intravenosa de lactato de sodio, la

colecistoquinina, el antagonista alfa 2-adrenérgico, yohimbina y la inhalación de CO₂, desencadenan el episodio de pánico y se piensa que, cada uno de estos estímulos activa a un circuito neural relacionado con neuronas noradrenérgicas del locus ceruleus y neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal ⁷. En efecto, desde el punto de vista experimental y clínico, se ha demostrado que los medicamentos que inhiben la recaptación de serotonina, tienen un efecto preventivo sobre el episodio de pánico.

Se ha llegado a pensar que, los pacientes con pánico tienen alta sensibilidad para los síntomas somáticos que disparan el despertar y también el episodio de pánico. De acuerdo a esta teoría la intervención terapéutica exitosa comprendería, la modificación de la interpretación cognitiva del paciente acerca de las experiencias que generan ansiedad y la prevención del episodio de pánico ^{4, 7}.

Genética

Aunque existen sólidas evidencias acerca de las bases genéticas de la enfermedad de pánico, hasta hace poco tiempo, habían fracasado los intentos por localizar los genes de la enfermedad de pánico mediante datos fenotípicos estándar. Este desorden muestra predisposición genética y agregación familiar, aunque la concordancia en gemelos monocigóticos es de sólo 30%, de 15% a 17% de los familiares en primer grado están afectados ⁷.

La base genética de la agorafobia es menos cierta, pero 20% de los familiares en primer grado presentan la enfermedad ⁴.

Recientemente, Hamilton y col. ⁸, en la Universidad de Columbia, realizaron mapa genómico en 587 individuos de 60 pedigrees múltiples, segregando la enfermedad de pánico y las enfermedades de vejiga y riñones. Los autores encontraron que hay genes en el cromosoma 13q y posiblemente también en el 22, que influyen la susceptibilidad para el denominado síndrome de pánico, que incluye enfermedad de pánico, enfermedad vesical o

renal, cefalea severa, prolapso de la válvula mitral y enfermedad tiroidea. El hallazgo del cromosoma 13 fue encontrado en 19 de las 60 familias.

Thorgeirsson TE y col ⁹, en 2003, realizaron mapa genómico de los genes que confieren susceptibilidad para los desórdenes de ansiedad, utilizando los extensos registros genealógicos y la relativa homogeneidad de la población de Islandia y encontraron que los genes de la enfermedad de pánico estaban ligados al cromosoma 9q. En este estudio también se comprobó la agregación familiar del pánico.

Recientemente, Ise K y col., en Japón, demostraron que en las ratas, la falta del gen del receptor de la colecistoquinina-A (CCKAR) provoca un efecto ansioso significativo. Sin embargo, estos hallazgos no pudieron comprobarse en humanos ¹⁰.

Pero por otra parte, Ebihara M y col. ¹¹, en Japón, identificaron el compuesto STR (short tandem repeat) en el gen de la CCK y encontraron que su alelo intermedio se asocia de manera significativa con la enfermedad de pánico; por el contrario, el haplotipo L-(-188G) actúa como factor protector del pánico, al reducir la expresión de la CCK que genera ansiedad.

Un estudio realizado en la Universidad de Wurzburg (Alemania) ¹² no encontró asociación entre las distintas variantes del gen del transportador de norepinefrina (NET) y la enfermedad de pánico o la agorafobia.

Factores Biológicos

El reconocimiento de la influencia de factores biológicos en la etiología y fisiopatología del pánico, fue estimulado por el hallazgo de los efectos favorables de los antidepresivos (tricíclicos, inhibidores de la MAO e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) en esta enfermedad ⁴.

Las áreas biológicas de interés en la enfermedad de pánico, incluyen: la prueba de infusión con

lactato, los estudios de imágenes cerebrales y la frecuente asociación de enfermedad de pánico con prolapso de la válvula mitral. También se ha descrito en algunos pacientes, el incremento del tono simpático, con más lenta adaptación a estímulos repetidos y respuesta exagerada a estímulos moderados y también se han reportado anormalidades del sistema neuroendocrino ⁴.

La colecistoquinina (CCK) es uno de los péptidos neurotransmisores más abundante en el cerebro y tanto en los animales como en el hombre, parece jugar un importante papel en la neurobiología de los estados de ansiedad y el desorden de pánico ¹⁰.

Existen evidencias de que las catecolaminas, particularmente la norepinefrina, están vinculadas con la etiología o la sintomatología de la enfermedad de pánico. La neurotransmisión noradrenérgica depende de la recaptación sináptica de norepinefrina, mediada por el transportador de norepinefrina (NET). Este último, está relacionado con el efecto antipánico de los antidepresivos tricíclicos ¹².

Strohle A ¹³, del Instituto Max Planck, en 2003, hizo una revisión acerca de la neuroendocrinología del estrés y la fisiopatología de la depresión y la ansiedad. Estudios clínicos y preclínicos han suministrado evidencias inequívocas de que la alteración de la respuesta al estrés, juega un papel importante en el desarrollo de la depresión mayor, el estrés post-traumático y la enfermedad de pánico. En la enfermedad de pánico, la respuesta al estrés del sistema hipotálamo-hipofiso-adrenal y su modulación por las hormonas liberadoras de corticotropina (CRH), corticoesteroides y sus receptores y el papel de los péptidos natriuréticos y esteroides neuroactivos, permite sugerir que en el episodio de pánico espontáneo está involucrada la CRH y en el pánico inducido por lactato de sodio participa el péptido natriurético auricular.

Los antidepresivos son efectivos en el tratamiento de la depresión mayor y desórdenes ansiosos y tienen efectos mayores sobre los

receptores de mineralo y glucocorticoides. La normalización del sistema hipotálamo-hipófiso-adrenal tiene un alto valor predictivo de remisión clínica en la depresión mayor y en la enfermedad de pánico ¹.

Adicionalmente, Strohle A y col. ¹⁴, describieron recientemente el papel de los esteroides neuroactivos- 3 alfa reducidos, incluyendo a dos metabolitos de la progesterona, la allopregnanolona y la pregnanolona, como importantes moduladores del receptor GABA-A, en la depresión y la ansiedad y en sus tratamientos. Aunque los estudios en animales hablan a favor de las propiedades ansiolíticas de estos moduladores endógenos de la excitabilidad del SNC, no hay datos clínicos a favor de su rol en la fisiopatología de los estados de ansiedad y en el pánico. En este último estudio se comprobó que existe asociación entre la concentración plasmática de estos esteroides neuroactivos y el episodio de pánico inducido experimentalmente; de manera que, en pacientes con desorden de pánico, durante el episodio de pánico inducido experimentalmente por lactato o por tetrapéptido de la CCK, ocurre disminución marcada en los niveles plasmáticos de esos metabolitos de la progesterona. Esto se ha interpretado como sugestivo de disminución del tono del GABA durante el episodio de pánico.

Se supone que la alteración del sistema del ácido gamma-amino-butírico (GABA), juega un importante papel en la fisiopatología de la enfermedad de pánico como lo indica la asociación entre los niveles plasmáticos de GABA y el pánico inducido experimentalmente. Sin embargo, en un estudio realizado en la Universidad de Munich, no se encontró relación entre los niveles plasmáticos basales de GABA y la respuesta ansiosa a la CCK-4 ¹⁵.

Neuroimagen

Los estudios de resonancia magnética han mostrado atrofia cortical del lóbulo temporal derecho en casos de pánico ¹.

Exploraciones funcionales recientes ¹⁶, han

comprobado que, los estímulos que involucran amenaza provocan activación de las cortezas del cíngulo posterior y prefrontal dorsolateral del lado izquierdo en sujetos normales; pero esta respuesta resulta exagerada en pacientes con pánico, debido a un más extenso procesamiento de la memoria de estímulos de amenaza en pacientes con pánico. También se ha demostrado mayor asimetría en la activación de la región parahipocampal media, en la que el lado derecho presenta un grado de activación mayor que el lado izquierdo. En otro estudio ¹⁷, se examinaron las posibles anormalidades en la sustancia gris cerebral de pacientes con pánico, utilizando un método morfométrico basado en la voz. En el estudio se observó que la densidad de la circunvolución parahipocampal izquierda, fue significativamente menor en pacientes con pánico, lo que da más apoyo a la participación del área parahipocampal en la fisiopatología de los pacientes con pánico.

Prolapso de la válvula mitral

Otro argumento a favor de la relación de la enfermedad de pánico con factores biológicos, es la frecuente asociación de taquicardia paroxística auricular y de prolapso de la válvula mitral (PVM) ^(4, 7), este último origina clic mesosistólico mitral, en ocasiones acompañado de soplo.

El PVM es un proceso relativamente común, que ocurre por variados mecanismos patogenéticos que lesionan al aparato valvular mitral; entre estos, el exceso o redundancia del tejido valvular mitral, que con relativa frecuencia es afectado por degeneración mixomatosa y elevada concentración de ácidos mucopolisacáridos. El PVM es común en las enfermedades hereditarias del tejido conectivo, como síndrome de Marfan, osteogénesis imperfecta y síndrome de Ehler-Danlos. No obstante, en la mayor parte de los casos de PVM, la degeneración mixomatosa se ve confinada a la válvula mitral y con menor frecuencia a las válvulas tricúspide o aórtica, sin otra manifestación clínica o patológica de enfermedad; la valva posterior es afectada más comúnmente que la anterior, el anillo valvular mitral se encuentra muy dilatado y en muchos

ENFERMEDAD DE PÁNICO

pacientes, las cuerdas tendinosas alargadas o redundantes son causa o contribuyen a la regurgitación mitral.

El PVM ocurre en el 5% de la población general, pero en alguna serie de casos, ha afectado hasta el 50% de los pacientes con enfermedad de pánico ¹.

En general, los datos biológicos permiten centrar la atención sobre el tallo cerebral (particularmente sobre el locus ceruleus), el sistema límbico (posiblemente responsable de la ansiedad anticipada) y la corteza prefrontal (relacionada con la evitación fóbica).

Se ha llegado a pensar que, estos pacientes tienen una alta sensibilidad para los síntomas somáticos, que al disparar el mecanismo del despertar, originan el episodio de pánico ⁷.

Factores Psicosociales

Investigaciones recientes han puesto de relieve la influencia de los antecedentes traumáticos de la infancia en el desarrollo del desorden de pánico. Un estudio realizado en la Universidad de Stanford, California ¹⁸, en el 2002, utilizando el National Comorbidity Survey, demostró en los pacientes con enfermedad de pánico una alta frecuencia de experiencias traumáticas a lo largo de la vida, incluyendo el antecedente de abuso o molestia sexual en 24,2% de las hembras y en 5% de los varones. Los autores sugirieron que el antecedente traumático puede actuar como un factor de riesgo para la enfermedad de pánico.

Otro estudio efectuado en el Departamento de Psiquiatría de la State University of New York ¹⁹, permitió establecer la frecuencia de experiencias traumáticas tempranas como factor de riesgo para la enfermedad de pánico. En los pacientes con pánico y también en los casos de otras enfermedades ansiosas, depresión mayor y esquizofrenia, el antecedente de abuso físico o sexual en la infancia presentó correlación positiva con la severidad del cuadro clínico y los pacientes con desorden de pánico y antecedentes de abuso físico en la infancia sufrieron con mayor

frecuencia depresión u otros procesos psiquiátricos asociados, mayor severidad de la sintomatología y más elevada frecuencia de suicidio.

Un reciente estudio llevado a cabo en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Gottingen, Alemania ²⁰, demostró que en los pacientes con enfermedad de pánico fue más frecuente el antecedente de eventos traumáticos severos en la infancia (68,7% vs 37,1% en los controles), incluyendo muerte, separación o alcoholismo de alguno de los padres, violencia familiar, abuso sexual y enfermedades de la infancia. Ellos describieron como más restrictivas, las actitudes de sus padres, a los que también consideraban menos afectuosos, cuidadosos o atentos. En estos pacientes fue mayor la frecuencia de historia psiquiátrica familiar, especialmente desórdenes de pánico y ansiosos. Los hallazgos apoyan la hipótesis de que en la etiología de la enfermedad de pánico participan múltiples factores y que los eventos traumáticos de la vida pueden ser un factor contribuyente.

En la concepción psicoanalítica, el pánico espontáneo constituye una defensa no satisfactoria contra impulsos inconscientes, que provocan ansiedad; es la evocación de una sensación terrible, ligada a un evento traumático de la vida pasada olvidado en el inconsciente y su crescendo, es una vívida escalada del círculo vicioso de actividades mentales ².

Por su parte, la agorafobia constituye una organización defensiva para evitar la ansiedad, no unida al conflicto de origen sino a una formación sustitutiva. La exposición al espacio, en su significado inconsciente, provocaría la crisis de pánico ²¹. En la concepción psiquiátrica la agorafobia sería consecuencia del episodio de pánico espontáneo.

En relación con la agorafobia, las teorías psicoanalíticas enfatizan la pérdida de alguno de los padres en la infancia o una historia de ansiedad por la separación. La fobia a estar solo en sitios públicos, simboliza la ansiedad infantil

a ser abandonado por los padres. Los mecanismos de defensa utilizados son: la represión, el desplazamiento, la evitación y la simbolización. Quizás, las separaciones traumáticas ocurridas durante la infancia, afectarían el desarrollo del sistema nervioso del niño, haciéndolo más susceptible a los efectos de la ansiedad en la vida adulta ⁴.

Por su parte, las teorías behavioristas (conductistas) postulan que, la ansiedad es una respuesta aprendida, bien sea al tomar como modelo la conducta de los padres, o bien sea por un proceso de condicionamiento clásico. De acuerdo con estas teorías, la enfermedad de pánico y la agorafobia se desarrollan simultáneamente o la agorafobia puede preceder al desarrollo de pánico; sin embargo, esta secuencia contrasta con lo observado con mayor frecuencia en la práctica diaria, en el sentido, de que los episodios de pánico preceden al desarrollo de la agorafobia ⁴.

Manifestaciones Clínicas

La enfermedad de pánico se caracteriza por episodios de pánico recurrentes e inesperados, cuyo origen le es desconocido al paciente, acompañados por manifestaciones somáticas variadas, como son: palpitaciones, dificultad respiratoria, dolor torácico, sudoración, mareos, visión "borrosa", temblor, parestesias y con relativa frecuencia, por sensación de muerte inminente, irrealidad, despersonalización o enloquecimiento. Para el clínico, familiarizado con este cortejo sintomático, es evidente que en muchos casos se imbrican las manifestaciones propias del síndrome de hiperventilación, que ocurren como consecuencia de alcalosis respiratoria ^{4,7}.

Los episodios de pánico suelen tener comienzo súbito, la sintomatología in crescendo alcanza su acmé en un lapso de 10 minutos y usualmente, sus efectos se extienden y desvanecen en menos de 1 hora. La frecuencia de estos episodios de pánico es de uno a varios por semana, que pueden quedar separados por meses de bienestar ⁴.

Los primeros episodios de pánico ocurren de manera espontánea, pero posteriormente, con el desarrollo de la agorafobia, ocurren en las circunstancias o situaciones que el paciente va aprendido a temer o a evitar. En algunos casos los episodios posteriores pueden seguir al ejercicio físico, a la actividad sexual, a trauma emocional o al empleo de alcohol, cafeína, nicotina u otras drogas.

La primera crisis suele ocurrir al final de la adolescencia o al comienzo de la vida adulta, encontrándose el paciente, con mayor frecuencia del sexo femenino, sin compañía y fuera del hogar.

Como mencionamos, una consecuencia lógica del pánico es el desarrollo de agorafobia, temor adquirido, irracional, de estar en determinados lugares, abiertos (o cerrados), que implican la presencia de aglomeraciones humanas o el bloqueo del tránsito y en donde, el paciente dotado de capacidad de introspección, percibe su temor a quedar atrapado o no poder escapar u obtener ayuda, caso de sufrir una crisis de pánico. Estos lugares son siempre característicos: supermercados, grandes almacenes, en las "colas", al estar o caminar solo por calles o plazas, puentes, túneles o alturas o al viajar en metro, autobús, tren, avión, etc. La tendencia actual es a considerar que, en muchos pacientes, la agorafobia se desarrolla como consecuencia de condicionamiento clásico, luego de experimentar un episodio de pánico en un sitio público ⁴.

Con el paso del tiempo, en los enfermos puede ocurrir la ansiedad anticipada, por temor a presentar los episodios agudos de pánico y la evitación fóbica, que lleva a evadir los sitios y situaciones que puedan facilitar la recurrencia del episodio de pánico. Una minoría de los pacientes, afronta la situación fóbica, a expensas de experimentar gran ansiedad y sufrimiento y otros descubren que, pueden tolerarla satisfactoriamente siempre que vayan acompañados.

ENFERMEDAD DE PÁNICO

Los afectados por esta enfermedad suelen transitar la vía pública acompañados por su ángel de la guarda, usualmente, uno de los padres, el cónyuge u otro familiar o amigo cercano; pero en los casos extremos modifican, sustancialmente, su estilo de vida y restringen su ubicación o en un sentido literal, su geografía, al ámbito del hogar. En estas condiciones, el grado de invalidez y la alteración del funcionamiento personal, familiar y social pueden ser notorios, incluyendo su repercusión económica a consecuencia de la restricción laboral.

En general, los pacientes se avergüenzan por su fijación al hogar y dependencia con otras personas, por lo que tales contenidos no los expresan verbalmente de manera espontánea⁴.

Schmidt NB y col.²², clasificaron los episodios de pánico en 3 subtipos: episodio prototipo, con manifestaciones subjetivas y fisiológicas intensas; episodio cognitivo, con manifestaciones subjetivas intensas y fisiológicas atenuadas; y episodio no acompañado de pánico, con manifestaciones subjetivas atenuadas y fisiológicas intensas.

Yeragani y col.²³, comprobaron la mayor frecuencia de irregularidad respiratoria en el desorden de pánico y Goodwin RD y Pine DS²⁴, reportaron la asociación, ya descrita en estudios clínicos y epidemiológicos, de pánico y enfermedad respiratoria, especialmente, asma, bronquitis crónica y enfisema pulmonar.

Un estudio reciente²⁵, informó que en los pacientes con pánico, es mayor la variabilidad del intervalo QT en horas nocturnas; efecto atribuido por los autores al incremento de la actividad simpática, que también, podría explicar el mayor riesgo de muerte súbita de origen cardíaco en pacientes con ansiedad.

Entre el 18% y el 45% de los casos de pánico, presentan también episodios de pánico nocturno, que ocurren durante el sueño²⁶.

Estudios experimentales confirman que en el desorden de pánico ocurren anomalías en el funcionamiento del sistema del equilibrio, que guardan relación con la severidad de la evitación agorafóbica. Perna y col.²⁷, estudiaron la

modulación serotoninérgica en el pánico y su respuesta al tratamiento con citalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Los autores informaron que la modulación del sistema serotoninérgico puede mejorar el funcionamiento del sistema del equilibrio en pacientes con enfermedad de pánico, especialmente, cuando no hay información visual (ojos cerrados).

Además de la asociación existente entre el dolor torácico y los episodios de pánico, las 2/3 partes de los pacientes con pánico presentan diversos tipos de dolor y este, a su vez, incrementa las manifestaciones de ansiedad y depresión y la frecuencia de los episodios de pánico²⁸.

Shear MK y col.²⁹, consideran que el espectro pánico-agorafobia es un conjunto robusto y transferible culturalmente, que tiene importantes implicaciones clínicas para pacientes con desordenes del ánimo y ansiosos.

Curso y Pronóstico

Aunque la mayor parte de los investigadores opinan que el desorden de pánico aparece sin ningún desencadenante psicosocial previo, hay elementos en favor de que el número de eventos estresantes aumenta en el mes precedente a un primer episodio⁴.

La frecuencia y la severidad de los episodios de pánico son muy variables.

El seguimiento prolongado de estos pacientes muestra que, el 50% se recuperan y 20% siguen un curso crónico. En algún momento de su evolución, la depresión mayor complica el cuadro clínico en 75% de los casos y un 20% desarrollan dependencia al alcohol y otras drogas, incluyendo a las benzodiazepinas.

En un estudio reciente³⁰, el seguimiento prolongado de los pacientes con pánico, mostró que la enfermedad no es uniformemente crónica y progresiva, siendo posibles la recuperación y también la remisión total del proceso. Después de una observación de 11 años, 66,7% de los casos no habían sufrido episodios de pánico en el año anterior

y 87,7% no los habían presentado en el mes previo. Igualmente, 54% no referían evitación fóbica o esta era de grado muy ligero. De acuerdo con los criterios de remisión, esta ocurrió en el 33% de los casos.

Diagnóstico Diferencial

La intensa sintomatología del episodio de pánico explica por qué, estos pacientes son vistos por el Internista en las salas de emergencia e inclusive, en las unidades de cuidados intensivos y por qué se plantea con frecuencia el diagnóstico diferencial con otras enfermedades médicas que se acompañan de ansiedad, como son algunas afecciones agudas cardiovasculares, respiratorias, endocrinas y neurológicas.

Por ejemplo, hasta 20% de los cuadros sincopales corresponden a enfermedades psiquiátricas, en especial, a la enfermedad de pánico.

Otro factor que hace más difícil el diagnóstico diferencial de la enfermedad de pánico es su frecuente asociación con otras enfermedades psiquiátricas, como abuso de alcohol y benzodiazepinas y desórdenes del ánimo, encontrándose los criterios de depresión mayor en algún momento de la vida, hasta en el 75% de los casos de pánico.

El electrocardiograma y el ecocardiograma permiten detectar algunas afecciones cardiovas-

culares que se asocian con pánico, como la taquicardia paroxística supraventricular y el prolapso de la válvula mitral y otros procesos agudos que se acompañan de ansiedad, como el infarto del miocardio.

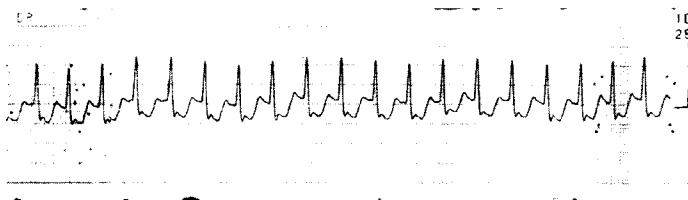
El diagnóstico de enfermedad de pánico fue establecido en el 43% de los pacientes con dolor torácico y angiograma coronario normal y en el 9% de los casos de consulta externa referidos para evaluación cardíaca. El diagnóstico de pánico también es común en sujetos sometidos a pruebas de función pulmonar o aquellos con diagnóstico de colon irritable o en los que existe sospecha de feocromocitoma, tirotoxicosis o hipoglicemia ⁷.

Caso Clínico

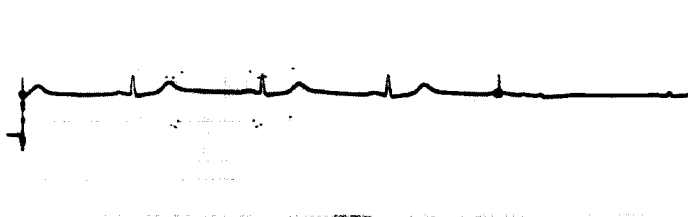
Una paciente de 65 años ingresó a la Emergencia por presentar en los 20 minutos previos, episodio de palpitations, dificultad respiratoria, dolor torácico anterior descrito como "plancha sobre el pecho", mareos, frialdad, parestesias y sensación de muerte inminente. A su ingreso, la paciente se encontraba orientada en los 3 planos, marcadamente ansiosa, pálida y con sudoración fría. La TA fue 40/20 mm Hg, pulso rápido e incontable, respiraciones 30/min y temperatura 36°C. El examen físico no reveló otras anormalidades.

El ECG (Fig a, DII) mostró alteraciones propias de la taquicardia paroxística supraventricular con

a) Taquicardia Paroxística Supraventricular durante episodio de pánico



b) ECG post episodio de pánico



ENFERMEDAD DE PÁNICO

frecuencia de 190/min y marcado desnivel negativo del ST en las derivaciones DI, DII, DIII, aVF, V3 a V6. Estas alteraciones electrocardiográficas desaparecieron una vez terminado el episodio de pánico (Fig b, DII).

Los exámenes hematológicos, las pruebas bioquímicas y las enzimas cardíacas seriadas, investigadas para descartar la posibilidad de infarto del miocardio, fueron negativas.

La paciente respondió favorablemente a la administración de alprazolam y bloqueadores beta-adrenérgicos. Posteriormente se inició tratamiento con fluoxetina.

Comentarios: Esta paciente con evidente desorden de pánico ingresó a la Emergencia presentando cuadro clínico sugestivo de infarto del miocardio, como parecían sugerirlo las manifestaciones clínicas y los hallazgos electrocardiográficos. El interrogatorio más detallado permitió establecer la existencia de conflictos conyugales, que la paciente atribuía a la personalidad dominante del esposo; además, frecuente respuesta ansiosa ante esos conflictos y desde hacía muchos años, episodios aislados de pánico ante la presencia de dolor.

Un año después ingresó a una unidad de cuidados coronarios por sintomatología similar. La angiografía coronaria realizada para descartar cardiopatía aterosclerótica fue negativa. La paciente, al sentirse mejor después de su primer ingreso, había suspendido el tratamiento con antidepresivos.

Tratamiento

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la terapia cognitiva conductista constituyen la piedra angular del tratamiento de la enfermedad de pánico, siendo sus objetivos la disminución en intensidad y frecuencia de los episodios de pánico⁷.

Los antidepresivos benefician a más del 75% de los casos. El tratamiento se inicia con dosis menores a las usuales, para evitar la ansiedad debida al aumento en los niveles de monoaminas que ocurre al comienzo de la terapia.

Los antidepresivos tricíclicos, como la imipramina y la clomipramina, pueden empezarse con dosis de 10-15 mg/d.

Los ISRS suelen ser los mejor tolerados, dando al comienzo del tratamiento 1/3 o 1/2 de la dosis antidepresiva usual (fluoxetina 5-10 mg/d, sertralina 25-50 mg/d, paroxetina 10 mg/d), aumentando la dosis gradualmente y una vez lograda la mejoría, manteniéndolos por 1 a 2 años para evitar las recaídas.

Los inhibidores de la MAO son también efectivos, particularmente en pacientes con depresión atípica asociada (hiperorexia, aumento de peso, hipersomnía); sin embargo, su uso queda limitado por la presencia de insomnio e hipotensión ortostática y por la necesidad de mantener una dieta baja en tiramina (quesos, vinos).

Hasta un 30% de los casos de pánico pueden presentar intolerancia o ser refractarios al tratamiento con ISRS^{31, 32}. Como indicamos, la estrategia de iniciar el tratamiento con dosis menores a las antidepresivas usuales y el incremento lento y progresivo de la dosis hasta obtener el efecto deseado, puede mejorar la tolerancia a estos medicamentos. Igualmente, la medicación debe suministrarse por un lapso suficiente, antes de considerar que el paciente es refractario o presenta una respuesta no satisfactoria al tratamiento.

Cuando los enfermos son refractarios a los ISRS, pueden utilizarse solos o combinados, benzodiazepinas, buspirona, antidepresivos tricíclicos, bloqueadores beta-adrenérgicos (pindolol), venlafaxina XR o valproato de sodio^{31, 32}.

Las benzodiazepinas (BDZ) son útiles para aliviar la ansiedad durante el episodio de pánico, en las primeras 6 a 8 semanas del tratamiento antidepresivo³³ y en los casos crónicos, para disminuir la ansiedad anticipada, pero en lo posible debe evitarse su empleo prolongado por el riesgo de tolerancia y dependencia.

En el episodio de pánico se prefieren las BDZ con comienzo de acción intermedio, como el alprazolam, 0,5 mg vo qid, hasta 4 mg/d; no obstante, al utilizarlas durante mayor tiempo, algún paciente desarrolla

dependencia. La terapia con BDZ de acción más prolongada, como el clonazepam, a la dosis de 2-4 mg/d, requiere menor número de dosis (una o dos dosis diarias), puede prevenir la aparición precoz de ansiedad anticipada y conlleva menor riesgo de dependencia.

La psicoterapia temprana y la psicoeducación aumentan la efectividad del tratamiento farmacológico. La terapia behaviorista permite instruir a los pacientes en técnicas respiratorias, para el control de la hiperventilación que tan frecuentemente acompaña a la ansiedad aguda, informándolos sobre los cambios fisiológicos que ocurren en el pánico y entrenándolos en técnicas de "desensibilización sistemática" para afrontar voluntariamente los eventos precipitantes, incrementando progresivamente la exposición real o imaginaria a la situación fóbica^{4,7}.

La terapia cognitiva conductista⁴, se considera una herramienta de primera línea que debe ensayarse en todos los pacientes. Se fundamenta en el conocimiento de que, las reacciones normales son mediadas por procesos cognitivos que permiten la percepción apropiada de la realidad; los procesos psicopatológicos alteran esta capacidad, originando como consecuencia errores de la cognición. Aaron Beck utiliza el término "esquemas" para describir los patrones cognitivos estables, a través de los cuales se interpretan las experiencias. Los errores cognitivos producen esquemas negativos que persisten a pesar de las evidencias en contra. Un error frecuente es vivir las experiencias de manera absoluta, tal como si fueran negro o blanco, sin matices grises intermedios, como imperativos categóricos que no permiten otra opción, como sería, el esperar que todas las personas fueran buenas o todas malas. En la enfermedad de pánico, debe modificarse el contenido cognitivo negativo resultante de interpretar como "catastróficas" ciertas experiencias corporales y mentales y en el caso de la agorafobia, el considerar como peligrosa la situación específica que se evita. Por tanto, la intervención terapéutica exitosa comprende la alteración de la interpretación cognitiva de las experiencias que generan ansiedad, a la par que prevenir el episodio de pánico.

La terapia cognitiva también utiliza técnicas behavioristas, para probar y modificar las cogniciones inadecuadas.

El pánico es una enfermedad con tendencia a la recurrencia. Aunque algunas fallas metodológicas en varios estudios no permiten emitir opiniones categóricas³⁴, sus resultados parecen indicar que la terapia cognitiva conductista tiene un efecto protector prolongado sobre esta afección, lo que podría representar una ventaja sobre la terapia farmacológica, cuya omisión con relativa frecuencia va seguida de recaída.

BIBLIOGRAFÍA

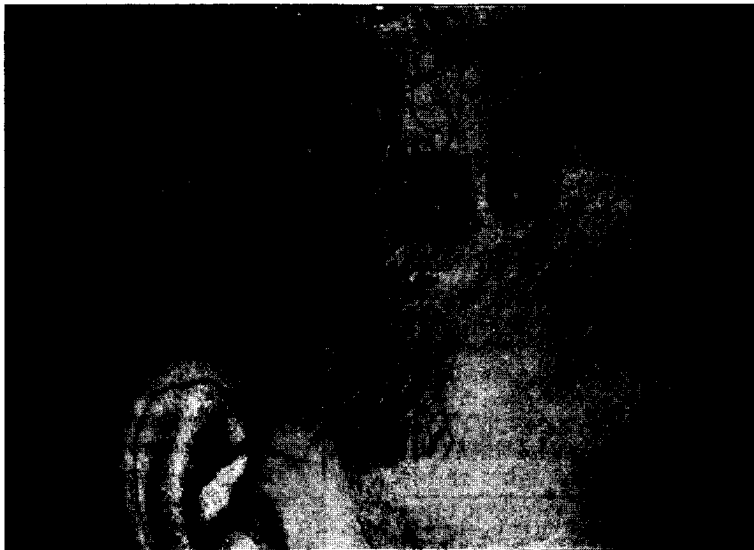
1. Nemiah JC. Anxiety neurosis. In: Freedman AM, Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1975: 1198-1208.
2. Takahashi T. Panic disorder and theories of neurosis. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2002; 104: 748-57.
3. Marsiglia I. Ansiedad y depresión en la práctica de la Medicina Interna. *Med Intern (Caracas)*, 2001; 17: 159-66.
4. Panic disorder and agoraphobia. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences. Clinical Psychiatry*. 6 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991: 394-400.
5. Lepine JP. The epidemiology of anxiety disorders: prevalence and social Costs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Suppl 14: 4-8.
6. Goodwin RD, Hoven CW. Bipolar-panic comorbidity in the general population: prevalence and associated morbidity. *J Affect Disord* 2002; 70: 27-33.
7. Reus VI. Mental Disorders. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15 ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 2543-4.
8. Hamilton SP, Fyer AJ, Durner M, Heiman GA, Baisre de Leon A, Hodge SE, Knowles JA, Weissman MM. Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13q. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 2550-5.
9. Thorgeirsson TE, Oskarsson H, Desnica N, Kostic JP, Stefansson JG, Kolbeinsson H, Lindal E, Gagunashvili N, Frigge ML, Kong A, Stefansson K, Gulcher JR. Anxiety with panic disorder linked to chromosome 9q in Iceland. *Am J Hum Genet* 2003; 72.
10. Ise K, Akiyoshi J, Horinouchi Y, Tsutsumi T, Isogawa K, Nagayama H. Association between the CCK-A

- receptor gene and panic disorder. *Am J Med Genet* 2003; 118B: 29-31.
11. Ebihara M, Ohba H, Hattori E, Yamada K, Yoshikawa T. Transcriptional activities of cholecystokinin promoter haplotypes and their relevance to panic disorder susceptibility. *Am J Med Genet* 2003; 118B: 32-5.
 12. Sand PG, Mori T, Godau C, Stober G, Flachenecker P, Franke P, Nothen MM, Fritze J, Maier W, Lesch KP, Riederer P, Beckmann H, Deckert J. Norepinephrine transporter gene (NET) variants in patients with panic disorder. *Neurosci Lett* 2002; 333: 41-4.
 13. Strohle A. The neuroendocrinology of stress and the pathophysiology and therapy of depression and anxiety. *Nervenarzt* 2003; 74: 279-92.
 14. Strohle A, Romeo F, di Michele F, Pasini A, Hermann B, Gajewsky G, Holsboer F, Rupprecht R. Induced panic attacks shift gamma-aminobutyric acid type A receptor modulatory neuroactive steroid composition in patients with panic disorder: preliminary results. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 161-8.
 15. Zwanzger P, Jarry H, Eser D, Padberg F, Baghai T, Schule C, Ella R, Meller HJ, Rupprecht R. Plasma gamma-aminobutyric acid (GABA) levels in cholecystokinin-tetrapeptide (CCC-4) induced anxiety. *J Neural Transm* 2003; 110: 313-6.
 16. Maddock RJ, Buonocore MH, Kile SJ, Garrett AS. Brain regions showing increased activation by threat-related words in panic disorder. *Neuroreport* 2003; 14: 325-8.
 17. Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gasto C, Junque C, Massana J, Mercader JM. Parahippocampal gray matter density in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 566-8.
 18. Leskin GA, Sheikh JI. Lifetime trauma history and panic disorder: findings from the National Comorbidity Survey. *J Anxiety Disord* 2002; 16: 599-603.
 19. Friedman S, Smith L, Fogel D, Paradis C, Viswanathan R, Ackerman R, Trappner B. The incidence and influence of early traumatic life events in patients with panic disorder: a comparison with other psychiatric outpatients. *J Anxiety Disord* 2002; 16: 259-72.
 20. Bandelow B, Spath C, Tichauer GA, Brocks A, Hajak G, Ruther E. Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with panic disorder. *Compr Psychiatry* 2002; 43: 269-78.
 21. Manfredi De Poderoso C, Linetzky L. Panic disorder and agoraphobia: Freudian concepts and DSM IV. *Vertex* 2003; 14: 16-21.
 22. Schmid NB, Forsyth JP, Santiago HT, Trakowski JH. Classification of panic disorder attacks subtypes in patients and normal controls in response to biological challenge: implications for assessment and treatment. *J Anxiety Disord* 2002; 16: 625-38.
 23. Yeragani VK, Radhakrishna RK, Tancer M, Uhde T. Nonlinear measures of respiration: respiratory irregularity and increased chaos of respiration in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 46: 111-20.
 24. Goodwin RD, Pine DS. Respiratory disease and panic attacks among adults in the United States. *Chest* 2002; 122: 645-50.
 25. Yeragani VK, Pohl R, Balon R, Jampala VC, Jayaraman A. Twenty-four-hour QT interval variability: increased QT variability during sleep in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 46: 1-6.
 26. Craske MG, Lang AJ, Mystkowski JL, Zucker BG, Bystritsky A, Yan-Go F. Does nocturnal panic represent a more severe form of panic disorder?. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190: 611-8.
 27. Perna G, Alpini D, Caldirola D, Raponi G, Cesarani A, Bellodi L. Serotonergic modulation of the balance system in panic disorder: An open study. *Depress Anxiety* 2003; 17: 101-6.
 28. Schmidt NB, Santiago HT, Trakowski JH, Kendren JM. Pain in patients with panic disorder: relation to symptoms, cognitive characteristics and treatment outcome. *Pain Res Manag* 2002; 7: 134-41.
 29. Shear MK, Cassano GB, Frank E, Rucci P, Rotondo A, Fagiolini A. The panic-agoraphobic spectrum: development, description, and clinical significance. *Psychiatr Clin North Am* 2002; 25: 739-56.
 30. Swodoba H, Amering M, Windhaber J, Katschnig H. The long-term course of panic disorder-an 11 year follow-up. *J Anxiety Disord* 2003; 17: 223-32.
 31. Zamorski MA, Albucher RC. What to do when SSRIs fail: eight strategies for optimizing treatment of panic disorder. *Am Fam Physician* 2002; 66: 1477-84.
 32. Mathew SJ, Coplan JD, Gorman JM. Management of treatment-refractory panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 2001; 35: 97-110.
 33. Sheehan DV. The management of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Suppl: 17-21.
 34. Nadiga DN, Hensley PL, Uhlenhuth EH. Review of the long-term effectiveness of cognitive behavioral therapy compared to medications in panic disorder. *Depress Anxiety* 2003; 17: 58-64.
 35. Katon WJ, Roy-Byrne P, Russo J, Cowley D. Cost-effectiveness and cost offset of a collaborative care intervention for primary care patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 1098-104.

Juan José Daza R*



Macroglosia. En mujer con amiloidosis primaria.



Metástasis cutáneas. En hombre que sufre cancer laríngeo.

* MASVMI, Hospital Militar, Carlos Arvelo, Caracas.

UN PROGRAMA DE EDUCACION DIABETOLÓGICA, CENTRADO EN PRINCIPIOS ANDRAGÓGICOS.*

Adaucio Morales**; Angélica De La Cruz***; Marco Perdomo***; Rafael Rodríguez***; Liliana Valdez***; Yuselis Acuña***; Sara Anchicoque***; Pablo Bondarenko***; Nery Carvallo***; Belinda Castañeda***; Hender Chuello***; Humberto Montes***; Zairet Ortiz***; Heyner Perozo*** y Wenza Roa***.

RESUMEN

Este estudio evaluativo cuyo objetivo fue: diseñar, aplicar y evaluar un programa de educación diabetológica, constó, metodológicamente, de dos fases: La primera fue el diseño del programa, el cual quedó constituido por 10 unidades programáticas fundamentadas en: a) necesidades del aprendiz, b) principios andragógicos de horizontalidad y participación y c) objetivos educacionales dirigidos al desarrollo de habilidades de autocontrol. La segunda fase de aplicación y evaluación, se realizó en dos Ambulatorios de Barquisimeto. Se seleccionaron 30 diabéticos tipo 2, con edades entre 41 y 65 años, alfabetas, sin alteraciones absolutas de sus capacidades sensoriales como ceguera y sordera y que no hubieran asistido a talleres de educación diabetológica. De ellos sólo 24 terminaron el estudio. El 75% eran mujeres, el 91,66% tenían una instrucción básica incompleta. Cada grupo tuvo distintas necesidades de conocimientos y habilidades, lo cual determinó la selección de las unidades a desarrollar. El 62,5% de los pacientes aumentó su nivel de comprensión; con esto el porcentaje de pacientes con elevado nivel de comprensión aumentó de 33,33% a 91,66%. El nivel de motivación para autocontrolar la diabetes aumentó en el 75% de los pacientes. El resto de los pacientes, por razones socioeconómicas, no varió su motivación. El porcentaje de pacientes en fase de acción,

aumentó de 4,17% a 66,67%. El 95,83% alcanzó un nivel elevado de habilidad para autome-dir la glicemia capilar y el 100% alcanzó igual nivel de habilidad para autocuidar sus pies. Se demostró que el programa educativo fue eficaz para alcanzar los objetivos propuestos.

Palabras Claves: Programa – educativo – habilidades – autocontrol – diabetes mellitus.

ABSTRACT

EDUCATIONAL PROGRAM IN DIABETES BASED ON ANDRAGOGIC PRINCIPLES

In this evaluative survey the aim was to design, apply and evaluate a diabetological education program, made in two phases: The first one about program design, which consisted of ten program units based on: a) apprentices needs, b) andragogic principles of horizontality and participation and c) educational objectives aimed at the development of self-control abilities. The second phase of application and evaluation was held at two outpatient clinics at Barquisimeto, Lara State. Thirty, type 2 diabetics were selected, at ages between 41 and 65 years old, literate people without any alteration of their sensory capacities such as blindness and deafness and never attending to diabetologic education workshops. Only 24 of them finished the survey; 75% were women, 91.66% had incomplete basic educational instruction. Each group had different needs of knowledge and abilities, which determined the selection of the units to be developed; 62.5% of patients rose their levels of understanding. Percent of patients with high level of understanding rose from 33.33% to 91.66%. The level of motivation to self-control of diabetes rose to 75% of the patients. In the rest of patients, for social and economic reasons, their motivation did not change. Percent of patients at phase action, rose from 4.17% to 66.67%; 95.83% reached a high level of the abilities to self-measure the capillary glycemia and 100% reached adequate ability for self-caring their feet. It was demonstrated that the program was effective to reach the proposed objectives.

* Trabajo Libre ganador del Primer Premio en el I Congreso Universitario Venezolano de Diabetología y IV Jornadas Interdisciplinarias de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, Valencia, 17 al 19 de Octubre de 2002.

** Médico Internista, Magister en Educación Mención Educación Superior, Profesor del Departamento de Medicina Preventiva y Social, Decanato de Medicina, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado", (UCLA).

*** Estudiante del 6to Año de Medicina de la UCLA.

Keys words: Program – educative – abilities – self-control – diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus como enfermedad crónica requiere de un manejo integral que incluya la educación como pilar fundamental para su autocontrol^{1,2,3}. La educación terapéutica del paciente diabético consiste, entonces, en promover el desarrollo de habilidades de autocontrol de la enfermedad, que permitan atender en forma óptima su vida cotidiana. Este proceso debe ser realizado por equipos de salud interdisciplinarios con interés y competencia para apoyar el trabajo educativo¹.

El autocontrol de la diabetes mellitus se refiere, en este estudio, a un proceso de intervención que debe realizar el paciente caracterizado por dos aspectos: a) el autocuidado en áreas como: la dieta, el ejercicio físico, el tratamiento farmacológico, el cuidado de los pies y otros más y b) El automonitoreo de la glicemia capilar, el cual servirá de indicador para ajustar o mejorar el autocuidado en los casos que sean necesarios.

Ahora bien, el desarrollo de habilidades de autocontrol requiere de un proceso de enseñanza – aprendizaje que, actualmente, está siendo orientado por los principios andragógicos de horizontalidad y participación y además por premisas que la OMS, ha dictado para desarrollar la educación diabetológica¹. Algunas de tales premisas son: a) que esté centrada en el paciente¹; b) que sea organizada y sistemáticamente ofrecida a cada paciente a través de diferentes medios que estén fundamentados en principios andragógicos de horizontalidad y participación¹.

La horizontalidad se refiere a una relación entre iguales pero con el debido respeto, donde el participante y el facilitador poseen la madurez y experiencia suficiente para propiciar una comunicación grupal conducente a un aprendizaje efectivo⁴. En tal sentido, el diálogo como medio comunicacional bidireccional, es la estrategia que más se adapta al principio de

horizontalidad, permitiendo desarrollar un elevado nivel de comprensión y motivación entre los aprendices y, a su vez, el desarrollo de programas de educación diabetológica efectivos⁵. Por otro lado, la participación permite la intervención activa de todos, generando la satisfacción de que los beneficios logrados constituyen el producto de un trabajo en equipo⁴. En este caso, el aprendiz, además de ser un ente receptor y crítico de la información, se convierte en coautor de los mensajes y toma decisiones para el autocontrol de su enfermedad⁵. A esta modalidad de comunicación, García González y colaboradores (1997) la han llamado comunicación participativa, la cual puede ser considerada como una forma de participación comunitaria para el cuidado de la salud y para el desarrollo de programas de educación diabetológica efectivos⁵. Otras estrategias metodológicas que permiten un elevado nivel de participación, son: demostraciones, sociodramas, visitas dirigidas, etc^{4,6}. Estas estrategias permiten desarrollar elevados niveles de motivación y habilidades entre los aprendices.

c) La educación diabetológica debe orientarse por objetivos educacionales dirigidos al desarrollo de habilidades de autocontrol. El logro de tales objetivos puede determinarse a través de un proceso de evaluación. Al hablar de evaluación Kirkpatrick (1994) menciona cuatro niveles o alcances. El primero o nivel opinión, el segundo o nivel aprendizaje, el tercero o nivel aplicación y el cuarto o nivel impacto⁶. Para efectos de este estudio la evaluación fue del nivel aprendizaje, la cual se planteó en términos de los niveles cognoscitivo, motivacional y de habilidades alcanzados por los participantes. La evaluación cognoscitiva se hizo en el nivel comprensión con la cual se trató de verificar si el aprendiz fue capaz de parafrasear los conocimientos, interpretarlos o relacionarlos con hechos reales de su enfermedad y si fue capaz de inferir las consecuencias de la misma a partir de éstos⁷.

La motivación como la fuerza, causa o razón que determina que se haga algo, puede ser medida o evaluada a través de una escala propuesta por Rollnick (1992), la cual contempla los siguientes

estados motivacionales: precontemplación, en el cual no se han considerado cambios conductuales; contemplación, existen ideas ambivalentes acerca del cambio; determinación, hay un compromiso con el cambio y la decisión de cambiar se hará pronto; acción, se han comenzado una serie de cambios conductuales; mantenimiento, donde el cambio de conducta es estable; recaída, es una fase de conductas indeseadas y, por último, terminación, donde el cambio es muy estable ⁸. Para efectos de este estudio la evaluación del grado de motivación de los aprendices se realizó considerando las cuatro primeras fases de la escala mencionada.

La evaluación de habilidades se debe realizar a través de la observación directa del desempeño de los aprendices, para ello se elaboraron instrumentos que sirvieron de guía para estimar la calidad de dicho desempeño. Fundamentado en las tres premisas antes descritas se realizó este estudio cuyo objetivo general fue: Diseñar, aplicar y evaluar un Programa de Educación Diabetológica, centrado en el aprendiz y en principios andragógicos, dirigido al desarrollo de habilidades de autocontrol de la Diabetes Mellitus.

Planteada de esta manera, los alcances de esta investigación fueron: a) contribuir a prevenir las diversas complicaciones de la enfermedad, b) contribuir a lograr una mejor calidad de vida de los pacientes y c) prepararlos como promotores de salud para transmitir o multiplicar sus conocimientos, motivaciones y habilidades a otros pacientes de su comunidad.

MÉTODOS.

Según el objetivo planteado, este estudio es de tipo evaluativo para el cual se diseñó y aplicó, previamente, el Programa Educativo ⁹. Metodológicamente se dividió en dos fases:

Primera Fase: Diseño del Programa Educativo.

Se diseñó un programa tomando en cuenta las premisas mencionadas en la introducción. En tal sentido el programa quedó conformado por 10

unidades, las cuales se estructuraron en función de los diferentes tópicos de la enfermedad: signos y síntomas, complicaciones, alimentación, tratamiento, ejercicios físicos, medición de glicemia capilar, cuidados de los pies, cuidados durante un viaje y en el trabajo, entre otras. Igualmente el programa se estructuró en función de los siguientes elementos del proceso de enseñanza – aprendizaje: objetivos generales y específicos, contenidos, estrategias metodológicas, actividades, recursos didácticos y el plan evaluativo.

Segunda Fase: Aplicación y Evaluación del Programa Educativo

Se realizó en dos ambulatorios urbanos de Barquisimeto: “San Francisco” y “Cerritos Blancos”. Se seleccionaron 30 pacientes de las consultas de Medicina Interna en función de los siguientes criterios de inclusión: a) diabetes mellitus tipo 2, b) edad entre 41 y 65 años, c) alfabetas, d) sin ceguera y/o sordera y e) que no hubieran asistido a talleres de educación diabetológica previamente.

Para el desarrollo de esta investigación se seleccionó, de los diseños propuestos por Hurtado de Barrera (1998) para las investigaciones evaluativas, un diseño de tipo cuasi-experimental constituido por un grupo de pacientes en cada ambulatorio, a quienes se les aplicó el programa educativo y se evaluaron antes y después del mismo ⁹. Desde el punto de vista operativo, este diseño se ejecutó de la siguiente manera: a) Visita domiciliaria a los pacientes a quienes se les invitó y se les solicitó su consentimiento para participar en el estudio, b) Determinación de las necesidades de aprendizaje de los pacientes de ambos grupos, tanto en conocimientos como en habilidades, c) Determinación de los niveles de comprensión, motivación y habilidades para autocontrolar la diabetes mellitus antes de la aplicación del programa educativo, mediante instrumentos creados para tal fin, d) Desarrollo del programa educativo según las necesidades de aprendizaje de cada grupo y según la planificación de cada unidad programática. Su desarrollo fue

semanal con sesiones de 90 a 120 minutos de duración y e) Evaluación de los niveles de comprensión, motivación y habilidades una vez finalizado el programa con los mismos instrumentos aplicados antes del mismo.

RESULTADOS

De los 30 pacientes seleccionados, 24 terminaron el estudio. Su edad promedio fue 55 ± 8 años y el 75% correspondió al sexo femenino. Todos eran alfabetas, y el 91,66% tenía una instrucción básica incompleta. Se encontraron necesidades de aprendizaje comunes en ambos grupos, sobre aspectos como: complicaciones, alimentación, signos y síntomas, cuidado de los pies, medición de glicemia capilar,

toma de decisiones dirigidas a mejorar autocontrol de la enfermedad. Hubo diferencias en relación con: ejercicios físicos, diabetes y trabajo, cuidados durante un viaje y sexualidad del diabético, entre otros tópicos.

En el Cuadro N° 1 se observa que de un total de 9 pacientes con bajo nivel de comprensión, antes del programa educativo, 8 terminaron en un nivel elevado y 1 en intermedio. Por otro lado, del total de 7 pacientes que iniciaron en un nivel intermedio de comprensión, 6 lograron un nivel elevado una vez concluido el programa. Finalmente, el porcentaje de pacientes con un nivel de comprensión elevado aumentó de 33,33% a 91,66% con la aplicación del programa.

Cuadro 1

Comparación del nivel de comprensión de los pacientes diabéticos antes y después de la aplicación del programa educativo

Antes \ Después	Elevado		Intermedio		Bajo		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Elevado	8	33,33	-	-	-	-	8	33,33
Intermedio	6	25,00	1	4,17	-	-	7	29,17
Bajo	8	33,33	1	4,17	-	-	9	37,50
Total	22	91,66	2	8,34	-	-	24	100

Cuadro 2

Comparación del nivel de motivación de los pacientes diabéticos antes y después de la aplicación del programa educativo

Antes \ Después	Contemplación		Determinación		Acción		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Contemplación	1	4,17	3	12,50	-	-	4	16,67
Determinación	-	-	4	16,66	15	62,50	19	79,16
Acción	-	-	-	-	1	4,17	1	4,17
Total	22	91,66	2	8,34	-	-	24	100

EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA

En el Cuadro N° 2 se demuestra que del total de 19 pacientes que se ubicaron en determinación, antes de la aplicación del programa, 15 aumentaron su nivel de motivación a la fase de acción. De igual forma, del total de 4 pacientes que estaban en contemplación, 3 alcanzaron el nivel de determinación una vez terminado el programa. Finalmente, cabe resaltar que el porcentaje de pacientes en fase de acción aumentó de 4,17% a 66,67% con la aplicación del programa educativo.

Antes del programa, se observó que un total de 22 pacientes tenía un bajo nivel de habilidad para la automedición de la glicemia capilar, de los cuales 21 alcanzaron un elevado nivel al

finalizar el mismo y 1 alcanzó un nivel de habilidad intermedio. Otro aspecto a resaltar es que el paciente que tenía un nivel intermedio de habilidad, antes del desarrollo del programa, mejoró su habilidad a un nivel elevado al concluir el mismo. Finalmente, el porcentaje de pacientes con un nivel elevado de habilidad aumentó de 4,16% a 95,83% con la aplicación del programa educativo (ver Cuadro N° 3). Antes del programa, 19 pacientes presentaron un bajo nivel de habilidad para el autocuidado de los pies y 5 presentaron un nivel intermedio. Al finalizar el programa, el 100% de los pacientes alcanzó un elevado nivel de habilidad para el autocuidado de sus pies (ver Cuadro N° 4).

Cuadro 3

Comparación del nivel de habilidad de los pacientes diabéticos para automedir la glicemia capilar antes y después de la aplicación del programa educativo

Antes \ Después	Elevado		Intermedio		Bajo		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Elevado	1	4,16	-	-	-	-	1	4,16
Intermedio	1	4,16	-	-	-	-	1	4,16
Bajo	21	87,51	1	4,17	-	-	22	91,68
Total	23	91,66	1	4,17	-	-	24	100

Cuadro 4

Comparación del nivel de habilidad de los pacientes diabéticos para autocuidado la de los pies antes y después de la aplicación del programa educativo

Antes \ Después	Elevado		Intermedio		Bajo		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Elevado	-	-	-	-	-	-	-	-
Intermedio	5	20,83	-	-	-	-	5	20,83
Bajo	19	79,17	-	-	-	-	19	79,17
Total	24	100	-	-	-	-	24	100

DISCUSIÓN

En el presente estudio predominaron las mujeres, lo cual se pudiera explicar porque la Diabetes Mellitus es, según la mayoría de los autores, más frecuente en el sexo femenino en una proporción de 2:1^{10,11}. Otro hecho que apoya este resultado es que las mujeres consultan al médico con mayor frecuencia y se prestan con mayor aceptación a estas actividades.

La homogeneidad de los pacientes, en cuanto a la edad y al tipo de diabetes permitió aprovechar un sinnúmero de intereses y experiencias comunes, las cuales fueron compartidas entre sí y con los facilitadores dentro de un ambiente de respeto y cordialidad, lo que favoreció un mayor aprendizaje. Tomando en consideración el bajo nivel instruccional de los participantes se utilizó un lenguaje sencillo, evitando el uso de tecnicismos y utilizando estrategias de aprendizaje participativas, tales como: discusiones grupales y de videos, el interrogatorio, dramatizaciones, visitas dirigidas y demostraciones. De esta manera se cuidó que el proceso de aprendizaje llegara a todos por igual⁴. La aplicación del programa educativo se centró en las necesidades de conocimientos y habilidades de los pacientes, los cuales sirvieron para seleccionar las unidades a impartir. Esto generó una mayor motivación por los talleres y favoreció un alto nivel participativo.

La evaluación del programa educativo, en términos del nivel de comprensión (Cuadro N° 1), arrojó resultados satisfactorios si se considera que sólo 1 paciente no aumentó su nivel de comprensión con el programa educativo. Esto se debió probablemente a: a) su inasistencia a 2 de los talleres, lo cual se compensó con el asesoramiento individualizado en su hogar; b) no varió su nivel de motivación; c) conflictos dentro de su núcleo familiar y d) fue uno de los pacientes de mayor edad, lo cual pudiera correlacionarse con el hecho de que a mayor edad menor es la velocidad de aprendizaje⁴.

La aplicación del programa educativo, demostró su eficacia para aumentar el nivel de motivación a la fase de acción en un importante porcentaje de pacientes (ver Cuadro N°2). En cuanto a los 4 pacientes que no aumentaron su nivel de motivación, se pudo indagar que ellos sí deseaban estar en fase de acción y manifestaron que existían factores que se los impedía, tales como: a) deficiencias económicas que no les permitía adquirir los medicamentos, y b) la gran inseguridad personal existente en la comunidad, que

les impedía realizar ejercicios por temor a daños de su integridad física.

Casi todos los pacientes alcanzaron un nivel de habilidad elevado para la automedición de la glicemia capilar, lo que indicó un resultado importante y satisfactorio. Cabe resaltar que el único paciente que no alcanzó dicho nivel se debió a algunos detalles técnicos en el procedimiento, pero en términos generales tuvo una ganancia en su aprendizaje que podría ser mayor si mejorara esos detalles al realizar dicha actividad. Todos los pacientes alcanzaron un nivel elevado para el autocuidado de los pies. Finalmente, ésto demostró que, desde el punto de vista práctico, el programa educativo, fundamentado en principios de horizontalidad y participación y centrado en el aprendiz, fue eficaz para desarrollar habilidades de autocontrol de la Diabetes Mellitus en la totalidad de los pacientes.

REFERENCIAS.

1. Chacín A., L. F. 2000. Diabetes 2001. Caracas: Publicación de la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas.
2. Arauz, A. Intervención de la educación diabetológica en la comunidad en el nivel de atención primaria. Rev Panam Salud Pública. 2001; 9: 145-53.
3. Krall, L. P. y Beaser, R. S. 1992. Manual Joslin de diabetes. 12ª Edición. Filadelfia, Ediciones Científicas y Técnicas.
4. Torres, M. E.; Fermin, I.; Piñero, M. I.; y Arroyo, C. D. 1991. La praxis andragógica: la horizontalidad y la participación en la situación de aprendizaje. Mérida, Venezuela: Universidad de Los Andes, Consejo de Publicaciones.
5. García Gonzalez, R.; Suarez Perez, R. y Mateo de Acosta, O. Comunicación y educación interactiva en salud y su aplicación al control del paciente diabético. Rev Panam Salud Pública. 1997; 2: 32 – 6.
6. Kirkpatrick, D. L. 1994. Evaluating training programs: the four levels. San Francisco, Ca: Berret-Koehler Publishers Inc.
7. Bloom, B. S., Hastings, J. T. y Madaus, G. F. 1981. Evaluación del aprendizaje. (3ª. Ed.). Buenos Aires: Ediciones Troquel.
8. Rollnick, S.; Heather, N.; Gold, R. y Hall, W. Desarrollo de un cuestionario corto sobre disposición al cambio para ser usado en intervenciones oportunistas breves entre bebedores acentuados. Br. J. Addiction. 1992; 87: 743 – 54.
9. Hurtado de Barrera, J. 1998. Metodología de la investigación holística. 2da Edición. Caracas, Venezuela: Fundación Sypal.
- 10.- Islas Andrade, S. y Lifshitz Guinzberg, A. 1999. Diabetes Mellitus. 2da Edición. México, McGraw-Hill Interamericana Editores.
- 11.- Velez A., H.; Rojas M., W.; Borrero R., J. y Restrepo M., J. 1991. Fundamentos de Medicina. Endocrinología. 4ta Edición. Medellín, Colombia, Corporación para Investigaciones Biológicas.

MACROANGIOPATÍA MEDIADA POR COMPLEJOS INMUNES EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON NEUROPATÍA PROXIMAL.

Nathalie Rivas*, Salvatore Verlezza*, Carmen Lara**, Ghislaine C spedes**

RESUMEN

Fundamento: Se estima que aproximadamente el 40% de los diabéticos presenta algún tipo de alteración neuropática en el momento del diagnóstico; de ellos la mitad evoluciona a complicaciones incapacitantes, entre ellas: la amiotrofia. Como mecanismo fisiopatológico se plantea una teoría inmune que puede ser identificada por estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos de la vasa nervorum en las lesiones neurales de esos, **Métodos:** estudio descriptivo transversal, de 15 diabéticos tipo 2, con debilidad proximal progresiva en miembros inferiores, asimétrica, con o sin dolor neuropático, con evolución no mayor de un año, evaluados en el Hospital General del Oeste. Se realizó laboratorio, electromiografía, biopsia del nervio Sural y de músculo Cuadriceps. **Resultados:** Los estudios histopatológicos del nervio evidenciaron que: 15 pacientes tenían algún grado de desmielinización segmentaria, con vasculitis en 4 casos y perivasculitis en 12. En el músculo, se encontró atrofia no sistematizada en 13 pacientes. En el estudio inmunohistoquímico de nervio se encontró IgG positiva en todos los casos, con CD45RO positivo en todos los pacientes evaluados, CD68 positiva en 14 y la mieloperoxidasa en 7. También se documentó la presencia de vasculitis y/o perivasculitis en la biopsia del nervio sural y músculo cuádriceps. **Conclusión:** Se demostró la importancia del compromiso inmunológico en las lesiones del nervio periférico. **Palabras Claves:** Diabetes Mellitus tipo 2, amiotrofia diabética, respuesta inmunológica.

ABSTRACT

IMMUNE COMPLEX MEDIATED MICROANGIOPATHY IN TYPE 2 DIABETICS WITH PROXIMAL NEUROPATHY.

Background: It is estimated that approximately 40 % of diabetic patients have some degree of neuropathic disorder at the time they are diagnosed. Half of them progress to handicapping complications, among them amiotrophic lesions. An immune physiopathological mechanism has been proposed, and can be identified by hystopathologic and immunohistochemical studies in the vasa nervorum of the affected nerves., **Methods:** 15 diabetics type 2, with assimetric, proximal and progressive weakness in lower limbs, with or whithout neuropathic pain, for more than one year were assessed in the Hospital General del Oeste. Lab assays, electromyography of lower limbs, biopsy of Sural nerve and Cuadriceps muscle were performed. **Results:** hystopathologic studies showed that all 15 patients had some degree of segmentary demyelination; there was vasculitis in 4 and perivasculitis in 12. Muscular atrophy was present in 13 patients. Immunohystochemistry showed IgG in all the cases, as well as CD45RO; CD68 was positive in 14; myeloperoxidase in 7 of them. We also confirmed the presence of vasculitis and lqr perivasculitis in the biopsy of the sural nerve and cuádriceps muscle. **Conclusion:** The importance of immune involvement in the compromised nerves of diabetic amiotrophy is shown in this study.

Key words: Diabetes Mellitus type 2, diabetic amiotrophy, immune response.

*: Servicio de Medicina II del Hospital General del Oeste, Los Magallanes, Caracas.

***: Instituto de Anatomía Patológica. Universidad Central de Venezuela, Caracas.

MARCO TEÓRICO

La diabetes mellitus es un problema de salud pública. De acuerdo con la OMS, es una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo, existen aproximadamente 150 millones de afectados, y se espera que esta cifra se duplique para el año 2025 ¹.

La neuropatía diabética es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus; se estima que aproximadamente el 40% de los diabéticos presenta algún tipo de alteración neuropática en el momento del diagnóstico; de ellos la mitad evoluciona a complicaciones incapacitantes, entre ellas la amiotrofia diabética que se caracteriza por la rápida aparición de parálisis; su prevalencia aumenta con el tiempo de evolución de la diabetes y con la edad del paciente ².

Es útil conocer la historia natural de la neuropatía diabética para entender su origen, identificar el grupo de mayor riesgo y establecer medidas de despistaje, prevención y tratamiento.

En un estudio retrospectivo realizado con 4.000 pacientes diabéticos, se encontró que 25 años

después del diagnóstico, la incidencia de neuropatía fue de 20%, con una prevalencia de 50%. Es de hacer notar, que en pacientes con tratamiento adecuado y control estricto de la glicemia, la prevalencia de neuropatía alcanza el 20%, a diferencia de aquellos pacientes con un control metabólico inadecuado, donde llegó al 60% ¹.

La neuropatía se comporta como factor de mal pronóstico, y se asocia a una tasa de mortalidad entre el 20 al 56%; de ésta, cerca del 25% se atribuye a muerte súbita¹.

La descripción clínica, más antigua de los síntomas relacionados con neuropatía en la diabetes, se le confiere a Marchal de Calvi, quien expuso en 1864 que el dolor que referían algunos pacientes diabéticos en la distribución del nervio ciático y la presencia de áreas periféricas de anestesia eran consecuencia de la enfermedad ¹. Los primeros informes sobre las alteraciones neurológicas en la diabetes mellitus se describieron en 1798, año en el que John Rollo las mencionó en su libro "Casos de diabetes mellitus" ³.

Desde el punto de vista fisiopatológico, muchos estudios histopatológicos han revelado la

Tabla 1

Primeras descripciones clínicas de los síntomas relacionados con neuropatía diabética

AUTOR	HALLAZGO
Pryce (1887 -1893) ³	Ataxia y úlcera perforante en el pie
Auche y Buzzard (1890) ^{3, 4}	Neuropatía diabética en relación con la hiperglicemia
Leyden (1893) ^{3, 5}	Tres síndromes: -Hiperalgnesia -Motor o Paralítico -Atáxico o pseudotabético
Woltman y Wilder (1929) ^{3, 4, 5}	Compromiso vascular como causa de degeneración de las fibras nerviosas

presencia de alteraciones en el sistema nervioso periférico y autónomo^{5,7,8,9}. Las lesiones se localizan en las células que rodean al nervio, que son ricas en mielina, (células de Schwann), en las células perineurales, en los axones y en los elementos vasculares endoneurales (vasa nervorum). Las lesiones anatomopatológicas se resumen a continuación:

Los cambios más importantes descritos en los nervios lesionados son:

Trastorno en el nodo de Ranvier: Trastornos en el nodo, engrosamiento nodal, desunión axoglial y desmielinización nodal.

Degeneración axonal: Pérdida de fibras y atrofia axonal tanto en fibras grandes mielinizadas como en las mielinizadas pequeñas y aún no mielinizadas. La atrofia axonal se puede ver en ambos tipos de diabetes.

Desmielinización segmentaria: Se observa como segmentos irregulares, comprometiendo tanto porciones proximales como distales del tronco nervioso.

Afectación del Sistema Nervioso Autónomo: Se han podido observar lesiones de los ganglios pre y paravertebrales, así como también en terminaciones nerviosas de vejiga, cuerpo

cavernoso y corazón. Al mismo tiempo se originan lesiones de las inervaciones intrínsecas de las vísceras.

Manifestaciones Microvasculares: Existe la presunción de que pequeñas lesiones isquémicas multifocales, secundarias a obstrucción de capilares del endoneuro y perineuro, producen un aumento de la permeabilidad, con probable pasaje de sustancias como las inmunoglobulinas, que pueden ser parte integrante de la patología⁶.

Desde el punto de vista fisiopatológico se plantean algunas teorías que intentan explicar las lesiones estructurales:

a.- TEORÍA VASCULAR: El daño es fundamentalmente del vaso y se describen alteraciones como: engrosamiento de la membrana basal de los pequeños vasos del endoneuro y del perineuro (vasa nervorum); éste es uno de los principales cambios anatómicos dentro de la enfermedad, además se ha podido demostrar la existencia de aumento de la viscosidad de la sangre y de la agregación plaquetaria, cosa que es habitual en todos los diabéticos⁴.

b.- TEORÍA METABÓLICA: Alteración de la vía metabólica de los polioles. Hiperglicemia → aumento del sorbitol dentro del nervio → disminución mioinositol, → disfunción de la bomba de Na⁺, K⁺, ATPasa (adenosintrifosfatasa), → aumento del contenido de Na⁺ dentro del nodo (espacio que existe entre las células de Schwann) → edema de la zona nodal y perinodal, → lesión de la fibra³.

c.-TEORÍA HIPÓXICA: La hipoxia en las estructuras nerviosas periféricas ha sido referida como una de las causas de la neuropatía diabética, aún en ausencia de hiperglicemia⁵.

d.- TEORÍA DE LA GLICOSILACIÓN: Está en relación directa con la glicemia. El contenido

Tabla 2

Lesiones anatomopatológicas

Atrofia de fibras largas y cortas de axones mielinizados
Degeneración walleriana (degeneración axonal centrífuga a partir de lesión neuronal)
Desmielinización segmentaria
Proliferación de tejido conectivo
Engrosamiento de la membrana basal de los capilares del endoneuro y perineuro

de la mielina glicosilada es hasta 5 veces mayor en el diabético que en el individuo sano. Se propone que la desmielinización segmentaria, es consecuencia de este proceso y se observa como segmentos irregulares, comprometiendo tanto porciones proximales como distales del tronco nervioso^{3,5}.

e.- TEORÍA INMUNE: En algunos pacientes, el mecanismo inmune puede ser responsable del síndrome de neuropatía clínica, especialmente en aquellos con neuropatía proximal y aquellos con un marcado componente motor en sus manifestaciones clínicas. Evidencias recientes, sugieren que la amiotrofia diabética, es causada por una vasculopatía de la vasa nervorum, donde se ha observado la presencia de células inflamatorias en la vasa de nervios de pacientes diabéticos; varios investigadores, han reportado hallazgos de vasculitis o perivasculitis. La razón por la cual, la respuesta inmunológica, ataca los nervios en la diabetes en general, es desconocido. Las células T y los factores humorales han sido relacionados con este fenómeno. El estrés metabólico induce a un “shock protéico”, que puede ser reconocido como células T no específicas, similar a lo observado en la enfermedad renal. Así mismo, la glicosilación de las proteínas en la membrana basal vascular puede alterar su antigenicidad, lo que haría reaccionar al sistema inmune⁶. Esta teoría se sustenta, en los factores humorales y tisulares, dado el hallazgo de depósitos de Inmunoglobulinas y Complemento en los nervios periféricos en diabéticos^{6,10}.

Además de los mecanismos descritos, en cada paciente diabético, existen condiciones asociadas al individuo, modificables o no, capaces de facilitar o predisponer a dicha complicación. Es por ello, que la génesis de la neuropatía diabética, se inicia bajo la influencia de factores genéticos o constitucionales, nutricionales, metabólicos, el tabaco y el alcohol; también, de manera especial, a través de ciertas

consecuencias patogénicas, como las microvasculares e incluyen la vasa nervorum como área de lesión con una de sus consecuencias: la hipoxia endoneural. Estas dos últimas descripciones son consideradas en la actualidad, como los mecanismos primordiales en la aparición de la neuropatía diabética¹¹.

La amiotrofia diabética se caracteriza por debilidad proximal, dolorosa o no, atrofia muscular, hiporreflexia e impotencia funcional. Su etiología es la neuropatía, dado que la lesión primaria es una neuropatía por denervación, que en un segundo tiempo produce lesiones musculares, detectables clínicamente^{10,12}. Sin embargo, existen autores que describen lesiones inmunológicas musculares que coexisten con la neuropatía, existiendo entonces, una base común para una lesión dual; es decir, lesión inmunológica muscular y del nervio, además de la atrofia neurógena. Los mecanismos son múltiples, siempre incluyen la microangiopatía del músculo y su diferenciación específica debe ser estudiada.

Basados en los hallazgos descritos, nos planteamos como pregunta de investigación: ¿Existen hallazgos inmunológicos específicos, identificables por estudio histopatológico e inmunohistoquímico de la vasa nervorum en las lesiones neurales de los pacientes diabéticos con neuropatía proximal?.

Hipótesis:

“Si la neuropatía diabética proximal tiene una base inmunológica, entonces el estudio histopatológico e inmunohistoquímico de la vasa nervorum demostrará una vasculitis, presencia de complejos inmunes y de complemento en la biopsia de nervio sural”.

Objetivo general:

Estudiar los hallazgos morfológicos, inmunohistoquímicos y de inmunofluorescencia en una biopsia de músculo y nervio sural en

MACROANGIOPATÍAS..

pacientes diabéticos tipo 2 con neuropatía proximal.

Objetivos Específicos:

1.- Demostrar la presencia de vasculitis y / o perivasculitis en biopsia de músculo y nervio sural.

2.- Determinar la presencia de depósitos de complemento a nivel del endotelio de los pequeños vasos en biopsia de músculo y nervio sural.

3.- Relacionar hallazgos clínico-patológicos con el tiempo de evolución de la neuropatía.

4.- Diferenciar la alteración inmune del músculo o nervio causante de la amiotrofia diabética

Métodos:

Se diseñó un estudio descriptivo transversal, de casos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, evaluados en el Hospital General del Oeste, "Dr. José Gregorio Hernández" que cumplieran con los criterios de inclusión:

1. Debilidad proximal, asimétrica.
2. Debilidad progresiva en miembros inferiores, con o sin dolor neuropático.
3. Duración de los síntomas no mayor de un año.

Como criterios de exclusión se plantearon:

- Pacientes con alguna evidencia clínica y/o paraclínica de miopatía, neuropatía de etiología diferente a la diabetes mellitus o enfermedades autoinmunes.

- Cada paciente firmó el consentimiento escrito, luego de conocer el protocolo de trabajo.

- A todos los pacientes se les realizó una

evaluación clínica completa, con historia clínica y se les realizaron los siguientes procedimientos:

1. Laboratorio: Hematología completa, glicemia, urea, creatinina, perfil lipídico, hemoglobina glicosilada, examen de orina simple, depuración de creatinina y proteinuria en 24 horas, microalbuminuria, Anticuerpos Antinucleares, Complemento Sérico e Inmunoglobulinas M y G.
2. Electromiografía: Se practicó en ambos miembros inferiores, por el mismo observador en todos los casos, en el Servicio Central de Medicina Física y Rehabilitación " DR. JOSE J. ARVELO ", del Hospital JM Vargas, con un electromiógrafo Cadwell Sierra 6020. Se utilizaron electrodos de aguja número 25 para las velocidades de conducción motoras y electromiografía. Para las velocidades de conducción sensitiva se utilizaron electrodos de superficie (anillo y placas).
3. Biopsia del Nervio Sural y Músculo Cuadriceps: Las biopsias fueron tomadas por un traumatólogo del Hospital General del Oeste y/o por un neurólogo del Hospital Universitario de Caracas.
4. Biopsias de Nervio Periférico: se tomaron de acuerdo a las normas de la Sección de Neuropatología del Instituto Anatomopatológico de la Universidad Central de Venezuela y fue tomada al nervio sural ya que todos los pacientes mostraron alteraciones electrofisiológicas; una vez tomada, en el laboratorio se reservó una muestra para congelar a -80° y el resto se fijó en formol Buffer.

A todos las piezas se les aplicó coloración de Hematoxilina-Eosina e impregnación de Plata para axones.(BGD) y Acido Periódico de Shiff (PAS).

El estudio inmunohistoquímico se realizó en todos los nervios, para ello se usaron bloques de parafina utilizando marcadores para Linfocitos T, Linfocitos B, Macrófagos, Inmunoglobulina G e Inmunoglobulina M,

leucocitos polimorfonucleares. Los anticuerpos usados fueron: CD 30, CD 45 RO, CD 20, CD 68, IgG, IgM y Mieloperoxidasa .

La muestra congelada del nervio se usó para Inmunofluorescencia y se utilizaron los siguientes anticuerpos: C3, IgG e IgM.

5. Biopsias de músculo: se tomaron de acuerdo a las normas seguidas por la Sección de Neuropatología del Instituto Anatomopatológico de la Universidad Central de Venezuela y fue tomada del músculo cuádriceps. Se realizaron coloraciones para Hematosilina-Eosina y Tricrómico. En los casos que ameritaron, se realizó estudio enzimático para Deshidrogenasa Láctica, α -glicerofosfato unido a la Menadiona.

Todos los estudios anatomopatológicos se procesaron en las secciones de Neuropatología y en la Unidad de Patología Ultraestructural y Biología Molecular del Instituto Anatomopatológico de la Universidad Central de Venezuela; las mismas fueron evaluadas por dos patólogos y el diagnóstico se hizo por consenso.

Desde el punto de vista estadístico todos los datos fueron ingresados en una base de datos y se procedió a describir la muestra en función de medidas de tendencia central (X, DE) y proporciones (%).

Apoyo financiero: Comisión de Estudios para Graduados de la Facultad de Medicina de la UCV.

RESULTADOS

En el estudio se evaluaron 15 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, nueve hombres y seis mujeres, con edades entre 48 y 78 años, procedentes del Servicio de Medicina Interna del Hospital General del Oeste, "Dr. José

Gregorio Hernández", entre julio 2.001 y julio 2.002. La duración de los síntomas fue de 3 a 12 meses; 13 pacientes tratados con hipoglicemiantes orales y 2 pacientes insulino-requirientes, 9 no tenían adecuado control metabólico con hemoglobina glicosilada igual o mayor a 8.

La evaluación clínica demostró que de los pacientes, 8 (53,3%) presentaron atrofia proximal del miembro afectado, 6 (75%) tenían atrofia de cuádriceps crural y psoas ilíaco y 5 (62,5%) tenían adicionalmente atrofia de músculos gemelos. Todos presentaron alguna forma de manifestación de dolor, predominantemente nocturno; en 8 pacientes (53,3%) era de grado severo, 4 (26,6%) moderado y 3(20%) leve. Del total de pacientes, 14 (93,3%) refirieron parestesias, 11 pacientes (73,3%) calambres dolorosos y 4 (26,6%) manifestaron dolor urente. En el 100% se encontró alteración en la sensibilidad superficial de grado severo, no así en la sensibilidad profunda donde sólo el 40% de los pacientes tenía alteraciones. En el 26% de los pacientes examinados, según la escala para determinar la fuerza muscular se encontraba en IV / V, en el restante fue de III/V, tres de ellos (20%) tenían los reflejos osteotendinosos abolidos y el otro 80% hiporreflexia. En ninguno de los pacientes evaluados se encontró compromiso funcional incapacitante, ni compromiso de miembros superiores. En cuanto a complicaciones no neuropáticas se encontró que seis pacientes (40%) tenían retinopatía pre-proliferativa y una hemorragia vítrea. En 4 pacientes se evidenció nefropatía atribuida a la diabetes, en el resto la función renal estaba normal; sólo un paciente era hipertenso y tres presentaron hipercolesterolemia.

Electromiografía: En cuanto a la evaluación electromiográfica y la velocidad de conducción nerviosa, en todos los pacientes se encontró prolongación de las latencias distales con

MACROANGIOPATÍAS...

moderada disminución de las velocidades de conducción, así como prolongación o ausencia de la onda F (30% ausentes) y disminución de las amplitudes de los potenciales. En el estudio de electrodos de agujas, hubo potenciales espontáneos de denervación en el 65% de los pacientes en los músculos proximales, de los cuales el 75% era de los músculos inervados por el nervio femoral.

Histopatología: Los estudios histopatológicos del nervio evidenciaron que, todos los casos estudiados tenían algún grado de

desmielinización segmentaria; de ellas, 4 (26,6%) leve, 5 (33,3%) moderado y 6 (40%) severo; el 15 (100%) mostraban daño axonal leve. (Figura1)



Figura 1.

En 12 pacientes la inflamación fue tipo endoneurial; cuando se estudió el tipo de célula

Tabla 3
Hallazgos histopatológicos en el nervio sural

	LEVE	MODERADO	SEVERO
Desmielinización segmentaria	4	4	6
Daño axonal	15	0	0
Inflamación			
-Epineural	1	0	0
-Perineural	4	0	0
-Endoneural	8	3	1
Tipo de Infiltrado			
-Polimorfonuclear	8	1	0
-Linfocitos	11	4	0
-Plasmocitos	5	3	0
-Mastocitos	8	1	1
Vasculitis (Linfocitos)	2	2	0
Perivasculitis			
-Polimorfonuclear	1	0	2
-Linfocitos	8	0	5
Daño vascular			
-Arterias			
EH	4	4	1
HCE	1	1	1
-Arteriolas			
EH	5	6	2
HCE	1	1	0
-Capilares			
EH	5	8	1

EH: Engrosamiento hiliario de la membrana basal
HCE: Hiperplasia de las Células Endoteliales

inflamatoria que formaba parte del infiltrado se observó en todos los casos predominaban los linfocitos, seguido por mastocitos, polimorfonucleares y plasmocitos. Sólo se observó vasculitis en 4 casos y perivasculitis en 12 casos, de los cuales 3 mostraron infiltrado mixto linfocitario y polimorfonuclear. (Figura 2)



Figura 2.

Con respecto al daño vascular, en todos los casos se observó lesión, los vasos sanguíneos más afectados fueron los capilares. (Figura 3).

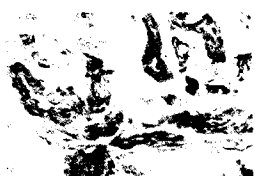


Figura 3

Daño vascular

Dentro de los hallazgos histopatológicos en el músculo, en el 13 (86,6%) se encontró atrofia no sistematizada en el 4 (26,6%) sistematizada y en el 2 (13,3%) fue perifascicular (Figura 4)



Figura 4

Biopsia de Músculo. Atrofia no sistematizada

En 7 casos la inflamación fue tipo endomisial y en 5 casos fue vascular. Cuando se estudió el tipo de célula inflamatoria que formaba parte del infiltrado se observó en el 7 (46,6%) linfocitos, en el 3 (20%) polimorfonucleares seguido por mastocitos. En el 5 (33,3%) fue mixto linfocitario, polimorfonuclear, mastocitos, plasmocitos e histiocitos. Se observó fibrosis en el 8 (53,3%) y en el 3 (20%) actividad regenerativa. (Figura 5).



Figura 5

Inflamación endomisial.

En todos los casos se observaron núcleos centrales, así como daño vascular, los vasos más afectados fueron las arteriolas.

En el estudio inmunohistoquímico de nervio se encontró IgG positiva en todos los casos, 14 en el endoneuro y 1 en el perineuro. (Figura 6)



Figura 6

Inmunohistoquímica IgG positiva.

En cuanto a CD45RO, todos los casos evaluados fueron positivos a dicha reacción; se distribuyeron en 5 casos positivos alrededor de los capilares en el endoneuro, 3 perivasculares en el epineuro y 5 alrededor de los vasos perineurales; además, en 2 casos se encontró: uno distribuido en el epineuro y el endoneuro y otro en el epineuro y perineuro (Figura 7)

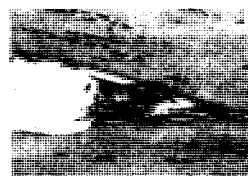


Figura 7

Positividad CD45RO

La reacción CD68 fue positiva en 14 casos en el endoneuro y 1 en el epineuro. (Figura 8)



Figura 8

Reacción CD68 Positiva

La mieloperoxidasa fue positiva en 7 casos, localizada perivascular y epineural. (Figura 9)

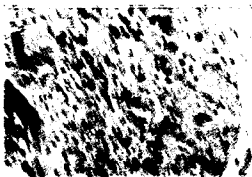


Figura 9

Mieloperoxidasa positiva

En todos los casos el estudio de inmunofluorescencia fue negativo.

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus es la enfermedad crónica de la humanidad que dada su frecuencia y predisposición a minusvalía, ha sido considerada como la pandemia más temida del siglo XXI. Paradójicamente, es una enfermedad prevenible en una buena proporción o controlable para evitar sus complicaciones a través de la educación y la prevención primaria y secundaria.

Es bien sabido que la neuropatía sensitiva y / o motora es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus, se acompaña de disminución de la calidad de vida, por lo que su estudio y comprensión es una meta para el tratamiento adecuado de esta patología.

La teoría de la enfermedad vascular se apoya en que la imagen histológica de pérdida de fibras son hallazgos compatibles con isquemia, lo que fisiopatológicamente compromete al vaso sanguíneo. El control de la glucosa sanguínea parece ser de fundamental importancia; un control metabólico estricto puede mejorar la función nerviosa⁵.

Los pacientes de nuestro estudio eran diabéticos tipo 2 representativos de la historia natural de la enfermedad, en lo que se refiere a edad promedio, complicaciones crónicas y estados comórbidos.

La neuropatía proximal en este estudio, como en la mayoría de las revisiones, se presentó en pacientes de edad avanzada con diabetes mellitus tipo 2 y fue más frecuente en el sexo masculino, se desarrolló en cualquier etapa de la diabetes y fue la complicación crónica inicial en 2 casos¹³. Coppack y Watkins¹⁴, en su estudio de neuropatía proximal, comunicaron que de 27 pacientes diabéticos, 24 fueron tipo 2 y sólo 3 tipo 1, la edad promedio en el momento del diagnóstico fue 62 años; similar al promedio de edad de este estudio que se calculó en 60 años. También coincide el estudio de Casey y Harrison¹², en una comunicación de 12 pacientes donde ningún paciente fue menor de 50 años y 10 fueron mayores de 60 años. La relación hombres - mujeres en las series de Coppack y Watkins¹³ al igual que en nuestro estudio, encontró mayor frecuencia en hombres.

Las principales características clínicas en nuestro estudio fueron dolor, debilidad, atrofia muscular, disminución o pérdida de reflejos osteotendinosos, tal y como se describe en esta patología¹⁵. El dolor se manifestó en los muslos y eventualmente, en el resto del miembro inferior, así como la debilidad^{16,17}. Las alteraciones sensoriales relacionadas tienden a ser leves. Las recaídas son frecuentes, dato que no se evaluó por tratarse de un estudio transversal¹³.

La evaluación eléctrica de la función muscular y del nervio reveló que en la electromiografía y la velocidad de conducción nerviosa se encontraba prolongación de las latencias distales con moderada disminución de las velocidades de conducción, valores que eran peores a medida que se asociaba : mayor duración de la diabetes, severidad de la hiperglicemia y niveles elevados de hemoglobina glicosilada, hecho que se encontró también en el estudio de Gregersen¹⁵ y otros autores^{13,18,19}.

Es importante resaltar que no existió evidencia clínica o paraclínica de proceso inflamatorio

durante el estudio. De esta manera, enfermedades diferentes a la diabetes mellitus, particularmente de tipo inflamatorio, no estuvieron presentes, evitando así la predisposición a fenómenos vasculíticos que pudieran explicar los hallazgos relacionados con la respuesta inmune que se describió en el estudio, eliminando un posible sesgo de interpretación.

En general, en los estudios electrofisiológicos el hallazgo más importante es la disminución en las velocidades de la conducción nerviosa. Tres factores han sido descritos en la interpretación acerca de afectar adversamente los estudios electrodiagnósticos en este tipo de pacientes: la edad avanzada, severidad de la diabetes y mayor tiempo de evolución de la enfermedad, todos presentes en la muestra estudiada.

Las neuroconducciones sensitivas y la disminución en la amplitud del potencial de acción compuesto son indicadores sensibles de neuropatía diabética. Se ha reportado que en los estudios electrofisiológicos ²⁰ útiles para el diagnóstico de neuropatía diabética temprana, las velocidades de neuroconducción sensitivas son más sensibles que las velocidades de neuroconducción motora. La disminución en las velocidades de neuroconducción sensitivas parece ser de mayor magnitud en los segmentos distales de los nervios periféricos. Un incremento del potencial sensitivo (aumento en la duración y alteración en la forma de la onda), lo que se conoce como dispersión temporal, es el dato más temprano de neuropatía diabética y puede observarse aún cuando las velocidades de neuroconducción se encuentren dentro de parámetros normales ²⁰. Esta descripción es compatible con buena proporción de la muestra estudiada.

La disminución en las velocidades de neuroconducción motoras parece correlacionarse fuertemente con las complicaciones diabéticas

crónicas. Los pacientes que mostraron velocidades de neuroconducción dentro de límites normales o ligeramente disminuidas cursaban con pocas complicaciones por la diabetes mellitus, pero aquellos que mostraron marcada disminución en el registro de las velocidades de neuroconducción cursaban con múltiples y severas complicaciones por diabetes mellitus ⁸. Nuestros pacientes, se comportaron de forma similar; aquellos con complicaciones no neurológicas, obtuvieron también alteraciones en la conducción motora de forma mas evidente.

La atrofia sistematizada como hallazgo histopatológico tardío, característico de la neuropatía proximal, se correlaciona según algunos estudios, con peor control metabólico ²⁰. Nosotros encontramos, que los pacientes con este tipo de atrofia tenían mayor tiempo de evolución de la enfermedad, con hiperglicemias sostenidas, y mayores niveles de hemoglobina glicosilada, coincidiendo con la descripción citada. Las biopsias de músculos en nuestro estudio, mostraron atrofia no sistematizada, y fue debido probablemente, a la ausencia de múltiples complicaciones crónicas relacionadas con la diabetes, así como de incapacidad funcional, ya que ningún paciente del estudio ameritaba soporte para la deambulación. Es también importante señalar, que las alteraciones principales se ubicaron en el nervio, explicando fundamentalmente de esta forma los hallazgos indirectos descritos en el músculo; también, es importante señalar, que a medida que se presentaba mayor tiempo de evolución, los hallazgos en el músculo aumentaban en frecuencia. Esta última descripción, en presencia además de neuropatía instalada, señala que en la historia natural de la enfermedad, la neuropatía precede a la miopatía en cuanto a los hallazgos eléctricos y patológicos.

El diagnóstico precoz de estas complicaciones, es un elemento importante en la interpretación de la severidad de la diabetes mellitus; debe

MACROANGIOPATÍAS...

recordarse, que es un factor de mal pronóstico que se relaciona con la mayor mortalidad y es por ello que su identificación en el paciente permite actuar sobre la enfermedad y mejorar las posibilidades de tratamiento para mejorar la calidad y pronóstico de sobrevivida.

Los hallazgos obtenidos en los estudios histológicos y electrofisiológicos nos indican la presencia de dos categorías diferentes de alteraciones del nervio periférico: degeneración axonal con degeneración centrípeta o muerte neuronal por daño metabólico y desmielinización segmentaria con disminución en las velocidades de conducción nerviosa. De éstas, la degeneración axonal causa denervación y reduce la amplitud del potencial de acción compuesto, mientras que la desmielinización disminuye las velocidades de conducción nerviosa.

En la degeneración axonal, la compresión mecánica del nervio, la aplicación de sustancias tóxicas y la muerte del cuerpo celular pueden degenerar en neuropatías. Estas anomalías afectan los estudios de conducción nerviosa sólo ligeramente, especialmente en padecimientos que involucran primariamente las fibras de pequeño diámetro resultando en disminución de amplitudes y disminución en las velocidades de neuroconducción. En estos casos la disminución del potencial de acción motor o sensitivo, se correlacionan con el grado de decremento en las velocidades de neuroconducción¹². El estudio electromiográfico revela potenciales de acción de unidad motora normales, con patrón de reclutamiento pobre en la fase aguda de la degeneración axonal, los polifásicos aparecen en la fase crónica; las fibrilaciones y ondas positivas aparecen después de 2 – 3 semanas del inicio del padecimiento¹².

En la desmielinización segmentaria, la disminución en las velocidades de neuroconducción ocurren por daño en las células de Schwann. El estudio electromiográfico revela

pocos o ningún dato de denervación. Los potenciales de acción de unidad motora se observan sin alteraciones, el patrón de reclutamiento es pobre, demostrando bloqueo en la conducción de las fibras nerviosas severamente dañadas.

La biopsia de nervio sural mostró evidencia de desmielinización segmentaria y daño axonal en todos los casos, vasculitis en 4 casos y perivasculitis en 12. El primer reporte en reconocer la importancia del infiltrado inflamatorio en la amiotrofia diabética se realizó con 10 pacientes donde se encontró vasculitis en 2 e infiltrado inflamatorio perivascular en 4²². Desde entonces, varios investigadores han reportado hallazgos similares de vasculitis o perivasculitis en pacientes con neuropatía proximal^{6,8,24}. Más recientemente, en pacientes con amiotrofia proximal sumamente dolorosa, se identificaron lesiones inflamatorias similares en la biopsia del nervio cutáneo intermedio del muslo, con linfocitos B y T, mezclados con macrófagos³. Las lesiones de fibras nerviosas y vasos sanguíneos causadas por la diabetes pueden desencadenar una respuesta inflamatoria y/o vasculitis reactiva en algunos pacientes; simultáneamente, la diabetes puede hacer los nervios más susceptibles a un proceso inflamatorio inmunitario concomitante. Llewelyn y colaboradores²⁴ confirmaron en fecha reciente la presencia de vasculitis epineural en casos de neuropatía proximal.

Nosotros encontramos vasculitis y perivasculitis con infiltración predominante de linfocitos seguida por polimorfonucleares en la pared los vasos, con depósitos de IgG y macrófagos en el endoneuro, hallazgos que soportan la evidencia de la asociación de mecanismos inmunológicos con la amiotrofia diabética en estadios tempranos^{6,25}. Se ha postulado que las células T evidenciadas en diferentes estudios, han sido implicadas en estos mecanismos, dirigidas por un antígeno no identificado en el nervio, o un

antígeno no específico compartido entre el páncreas y nervios periféricos.²⁶ La diabetes mellitus tipo 2 se ha asociado con la existencia de disfunción endotelial, donde la vasodilatación mediada por el óxido nítrico fundamentalmente está disminuida, contribuyendo también la hiperglicemia y la resistencia a la insulina²⁷, lo que conduce posiblemente al estrés oxidativo de las proteínas que puede ser reconocido como células T no específicas, similar a lo observado en la enfermedad renal, además de la glicosilación de las proteínas de la membrana basal que alteran su antigenicidad conduciendo a una reacción inmune. Los depósitos de IgG demuestran la alteración de la permeabilidad de la barrera vásculo-nerviosa en la microangiopatía diabética. La vasculitis con predominio polimorfonuclear, puede ser el evento patológico primario en el desarrollo de neuropatía proximal, lo cual es posiblemente secundario a depósitos de Ig ó depósitos de complejos inmunes, de origen desconocido, seguido probablemente de liberación de citoquinas y activación de la cascada de complemento provocando un incremento en la permeabilidad vascular y ruptura de la barrera vásculo-nerviosa^{6, 18}. Estos hallazgos son probablemente transitorios y ocurren sólo en etapas tempranas de la enfermedad con eventual desarrollo de vasculitis o perivasculitis que involucra principalmente linfocitos T^{6, 8}. Nuestros hallazgos reportan datos similares, las evidencias de vasculitis y perivasculitis, según lo descrito, podrían señalar que aún nos encontraríamos en algunos pacientes en una etapa inicial, en la patogenia de la neuropatía proximal, o que este hallazgo sea un dato constante en la historia natural de la enfermedad. Este razonamiento sustenta el uso de terapias inmoduladoras precoces, para evitar consecuencias incapacitantes, sugerida por algunos investigadores^{8, 29, 30, 31}.

Se ha demostrado efecto benéfico con el uso de varios esquemas de inmunoglobulina

endovenosa²⁸. Krendel²⁹ y col reportan mejoría neurológica significativa en 21 pacientes con neuropatía quienes recibieron inmunoterapias. El tratamiento con inmunoglobulina es bien tolerado y seguro. La mayor toxicidad de Ig ha sido la reacción anafiláctica; ésta, no es común y ocurre principalmente en pacientes con déficit de IgA.³⁴

De todo lo expuesto se deduce que el trabajo aporta evidencias objetivas de que la respuesta inmunológica es parte del proceso fisiopatológico que sucede en la amiotrofia diabética, que las lesiones del nervio son el principal hallazgo y que, en el músculo los hallazgos se observan en los pacientes de peor control y tiempo de evolución de la diabetes. Sería importante, el seguimiento clínico a largo plazo de estos pacientes y conocer la evolución de la enfermedad en función de la mejoría de los parámetros de control metabólico en relación con el comportamiento clínico y eléctrico de la amiotrofia diabética ya documentada.

CONCLUSIONES

- 1.- En este estudio se documentó la importancia del componente inmunológico en la amiotrofia diabética, sobre todo en los hallazgos del nervio periférico.
- 2.- La neuropatía proximal en diabéticos tipo 2 es más frecuente en el sexo masculino y en los pacientes de mayor edad.
- 3.- La electromiografía fue eficaz en la detección de neuropatía y se relacionó con los hallazgos histopatológicos.
- 4.- Mediante el estudio histopatológico e inmunohistoquímico de la vasa nervorum se confirmó la presencia de vasculitis y/o perivasculitis en la biopsia del nervio sural y músculo cuádriceps en pacientes diabéticos tipo 2 con neuropatía proximal.

RECOMENDACIONES

1.- En el paciente diabético tipo 2, la búsqueda sistemática de la amiotrofia diabética está justificada, sobre todo en hombres y con largo tiempo de evolución de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Diabetic Neuropathy. Consensus statements. *Diabetes Care* 1.996; 19 (suppl 1):s67-s71. Online: [Http://www.diabetes.org/DiabetesCare/Supplement/s67.html](http://www.diabetes.org/DiabetesCare/Supplement/s67.html)
2. Suzuki C, Ozaki I, Tanosaki M, Suda T, Bába M, Matsunaga M. Peripheral and Central Conduction Abnormalities in Diabetes Mellitus. *Neurology* 2.000; 54: 1.932-7.
3. Dolnan CL. The morbid anatomy of diabetic neuropathy. *Neurology*. 1.963; 135-142.
4. Dyck Peter, MD and Caterina Giannini, MD, PhD. Pathologic Alterations in the Diabetic Neuropathies of humans, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* vol 55, No. 12, 1181-1193.
5. Grupo Diabetes SAMFyC 1.996-1.998. Neuropatía diabética. Disponible en: <http://www.wcica.es/aliens/samfyc/neurop.htm>.
6. Kelkar P, Masood M, Parry GJ. Distinctive Pathologic Findings in Proximal Diabetic Neuropathy. *Neurology* 2.000; 55: 83-8.
7. Melinda K, Phillip A, Anthony J, William J. Subacute Diabetic Proximal Neuropathy. *Mayo Clin Proc* 1.997; 1123-32.
8. Younger DS, Rosoklija G, Hays AP. Diabetic peripheral neuropathy. *Muscle & Nerve* 1.996. 19:722-27.
9. González S., Sandra E. Resistencia a la insulina y Activación Plaquetaria. Trabajo que se presentó para optar al título de Especialista en Medicina Interna. UCV Facultad de Medicina. Escuela Luis Razetti. Noviembre 1.998.
10. The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progresión of neuropathy. *Ann Intern Med* 1.995; 122: 561-568.
11. Arteaga A, Maiz A., Olmos P. y Velasco N. Manual de diabetes y enfermedades metabólicas. Dpto. Nutrición, diabetes y metabolismo. Escuela de Medicina. Universidad Católica de Chile. 1.997.
12. Gómez N, Soto L, Silva H, Gómez, M. Factores de riesgo de la neuropatía diabética simétrica distal. *Rev Neurol* 2.001; 32: 806-12.
13. Casey EB, Harrison MJG. Diabetic amyotrophy: A follow-up study. *BJM* 1.992; 1: 656.
14. Coppack SW, Watkins PJ. The natural history of diabetic femoral neuropathy. *Q J Med* 1.991; 79: 307.
15. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD 2.000 para el diagnóstico y manejo de la diabetes tipo2 con medicina basada en la evidencia. Disponible en: <http://www.alad.org/guiasalad/guiacap12.html>.
16. Wilbourn Aj. Diabetic neuropathies. In Brown WF, Bolton CF: *Clinical Electromyography*, ed 2, 1.993, pp 477-516.
17. Gareth J. Parry, MD. Management of diabetic neuropathy. *American Journal of medicine* August 30, 1.999 vol 107 (2B).
18. Buzzard T. Illustrations of some less Known forms of peripheral neuritis, especially alcoholic monoplegia and diabetic neuritis. *BMJ* 1.990; 1-20.
19. Duchon LW, Anjorin A, Watkins PJ et al. Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *An Intern Med* 1.980; 92-101.
20. Trojaborg, W MD, Hays A.P. Motor conduction parameters in Neuropathies. *Muscle and Nerve* 1.995; 18: 730-35
21. Graham David and Lantos Peter. Neuropathies related to systemic metabolic disorders. *Greenfield's Neuropathology*, sixth edition, vol 2, 1.997; 421-24.
22. Said G, Goulon-Goeau C, Lacroix C, Moulonguet A. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1.994; 35: 559-69.
23. Llewelyn JG, Thomas PK, King RHM. E. Epineural microvasculitis in proximal diabetic neuropathy. *J Neurol* 1.998; 45: 159-65.
24. Leedman JG, Thomas PK, King RMM. Epineural microvasculitis in proximal diabetic neuropathy. *J Neurol* 1.998; 245-59.
25. Verotti A, Giuva PT, Morgese G, Chiarelli F. New trends in the etiopathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *J Child Neurol*. 2.001 jun; 16: 389-94.
26. Krendel DA, Zacharias A, Younger DS. Autoimmune diabetic neuropathy. *Neurol Clin* 1.997; 15: 959-71.
27. Caballero E. El endotelio vascular en diabetes tipo 2 y el síndrome de resistencia en la insulina. <http://www.diabetesaldia.com>, Marzo 2.002.
28. Simmons Z, Feldman EL. Update on diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2.002 Oct; 15: 595-603.
29. Romedenne P, Mukendi R, Stasse P. Evidence for intravenous immunoglobulin-induced effective therapy. *Diabetes Metab* 2.001; 27: 155-8.
30. Ogawa T, Taguchi T, Tanaka Y. Intravenous immunoglobulin therapy for diabetic amyotrophy. *Comment in: Intern Med*. 2.001 Apr; 40: 273-4.
31. Sytze Van Dam P. Oxidative stress and diabetic neuropathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev*. 2.002 May-Jun; 18: 176-84.

TUBERCULOSIS MAMARIA PRIMARIA BILATERAL.

Oramaika, Mata*; Victor, M Espinoza**; Mar a, A. Jimenez***; Marina Marual****; Orlando Rodríguez. *****

RESUMEN

La tuberculosis mamaria no es un diagnóstico usual debido a su baja incidencia. Puede ser primaria o, más frecuentemente, secundaria a diseminación linfática o hematogena de un foco pulmonar o por contigüidad. Se describe el caso de una paciente femenina de 22 años de edad, quien presentó signos de flogosis, con aparición posterior de lesiones y fistulización en ambas mamas. Se realizaron cultivos de secreción, ecosonograma mamario, examen directo (KOH - 10%), biopsia del tejido mamario y coloración de Ziehl-Nielsen (positiva); recibió tratamiento antituberculoso, con evolución satisfactoria. La tuberculosis mamaria es una rara condición que debe ser considerada como diagnóstico diferencial de tumoraciones y procesos inflamatorios mamarios en mujeres y hombres en países con una alta incidencia de infección por VIH y de tuberculosis.

Palabras Clave: Tuberculosis mamaria

ABSTRACT

PRIMARY BILATERAL BREAST TUBERCULOSIS

Mammary tuberculosis is not an usual diagnosis because of its low incidence. It can be primary or secondary to lymphatic or hematogenous dissemination of a pulmonary infection or by contiguity. We report the case of 22 years-old female patient who presented inflammatory signs, ulcers and fistulization in both breasts; mammary ecosonogram, biopsy and culture of the secretion were done, as well as direct examination (KOH - 10%), and Ziehl-Nielsen staining. This was positive and antituberculous treatment was installed with good response. We recommend that although breast tuberculosis is a rare condition, it should be considered in the differential diagnosis of breast lumps and inflammatory processes of women and men in countries with a high incidence of HIV infection and tuberculosis.

Key words: Mammary tuberculosis

*Internista Ambulatorio "David Espinoza Rojas."

**Residente de Ambulatorio "David Espinoza Rojas."

***Residente de cirugía general de Hospital "Luis Ortega."

****Residente de Medicina Interna de Hospital "Luis Ortega."

*****Cirujano Plástico de Hospital "Luis Ortega." Nueva Esparta, Venezuela

INTRODUCCION

La tuberculosis vuelve a constituir un problema sanitario mundial mayor, tanto del punto de vista epidemiológico como de la práctica médica. Este problema se ha venido agravando porque en la actualidad no es posible considerar su epidemiología independientemente de la infección por el VIH, ya que esta infección y el SIDA son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de tuberculosis y, por la aparición, en muchos países, de un alto porcentaje de cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes lo que dificulta la terapéutica y aumenta el porcentaje de mortalidad.

Para la década comprendida entre los años 1990 a 2000 la OMS estimó a nivel mundial, entre 90 a 100 millones el número de nuevos casos de tuberculosis y casi 30 millones de muertes.⁽¹⁾ En Venezuela la cifra es 25 casos por 1000 habitantes y desde 1996 hay un repunte, con la aparición de 6000 casos en el año 2000, de los cuales el 60% es tuberculosis bacilífera contagiosa. Según cifras de Registro Nacional, mueren 1000 personas al año por esta enfermedad en el país.

La localización de la tuberculosis en humanos puede ser pulmonar o extrapulmonar y de esta última las más frecuentes son en ganglios linfáticos, sistema osteoarticular, aparato genitourinario, meninges y encéfalo. El tejido mamario, al igual que el músculo esquelético y el bazo, parecen ser sitios inhóspitos para la sobrevivencia y multiplicación del bacilo

tuberculoso², por tanto, la tuberculosis mamaria es una enfermedad rara; con una incidencia menor de 0,1% de todas las lesiones detectadas en la mama en naciones desarrolladas y en un 3 a 4% en países en vías de desarrollo.^{3,4}

La mama puede infectarse en forma primaria, lo que no es frecuente, y secundariamente por contigüidad, vía hematogena y a través de los linfáticos en forma retrógrada desde un foco primario en ganglios mediastinales, axilares, paraesternales o cervicales.⁵

Presentación del caso:

Paciente femenina de 22 años, sin gestas, quien presentó signos de flogosis y ulceraciones a nivel de cuadrantes superiores internos de ambas mamas con posterior drenaje de material purulento, asociado a trayectos fistulosos bilaterales. Como antecedente importante había recibido inyecciones de biopolímeros en ambas mamas 3 meses antes. No tuvo fiebre, pérdida de peso o astenia. El examen físico sistémico no reveló anormalidades significativas a excepción de las lesiones descritas, acompañadas de induración tensión y dolor a nivel de las mamas sin encontraron adenopatías satélites. Fue tratada con antibióticos y limpieza quirúrgica sin mejoría por lo que se hospitalizó y sus estudios que reportaron: hematología completa, química sanguínea, uroanálisis, VSG y radiografía de tórax normales, VDRL y HIV negativos, tres cultivos de secreción los negativos para bacterias y levaduras. Al examen directo (KOH - 10%) no se observaron estructuras fúngicas. La biopsia del tejido mamario izquierdo reportó mastitis crónica reagudizada, granulomatosa, inespecífica; quistificación por inclusión de revestimiento cutáneo. La mama derecha mostró fibrosis sustitua con cambios distróficos y ductales. No se observaron signos de neoplasia maligna. Coloración de Ziehl-Nielsen* (1000) positivo (+); 1-3 bacilos ácido-alcohol resistentes en 300 campos observados. El ecosonograma mamario reportó parénquima glandular con áreas ecolúcidas en los diferentes cuadrantes; trayecto fistuloso en cuadrante inferior interno de mama derecha, y cuadrante superior interno de mama izquierda. BK en esputo negativo.

Se inicia terapia antituberculosa estándar (Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol) logrando remisión de la enfermedad.

DISCUSIÓN

La tuberculosis mamaria es una rara enfermedad. Desde 1929, cuando fue descrita por primera vez por Sir Ashley Cooper, hasta 1985 solo se habían reportado 700 casos^{6,7}. En el Centro Médico Universitario de Baylor, Texas, se diagnosticó un caso de tuberculosis mamaria de un total de 6000 pacientes admitidas por patología mamaria. En el Instituto Curie de París se registraron seis casos en un período de 10 años y en el Hospital de Badalona Germans Trias y Pujol de Barcelona, un caso en 580 pacientes con tuberculosis. De las mastopatías tratadas quirúrgicamente la incidencia de la enfermedad varía del 0,025 al 0,1%^{8,9}. En países donde la tuberculosis es endémica existe una incidencia hasta del 4,5%¹⁰. La mastitis tuberculosa afecta mujeres jóvenes entre 20 y 40 años y es poco común en la pubertad o en la menopausia y en hombres. Además de la edad, hay algunos factores considerados como predisponentes para esta enfermedad: multiparidad, traumatismos, mastitis supurativas, lactancia, estrés posparto y malas condiciones generales de salud². La presentación bilateral, a propósito de éste caso, es extremadamente rara, alrededor del 3% de las pacientes con tuberculosis mamaria¹⁰.

La ruta más probable de penetración del bacilo tuberculoso a la mama es a través de los conductos galactóforos por extensión directa del pulmón, costillas, a través de linfáticos por ganglios axilares y vía hematogena originándose un foco secundario de infección que es la presentación más frecuente, en la tuberculosis mamaria primaria, la afectación de la mama es la única manifestación, como en el caso que nos ocupa, en quien se descarta tuberculosis pulmonar y extrapulmonar de otra localización y se presume que la puerta de entrada del bacilo fue la inyección de biopolímeros en ambas mamas. De acuerdo con hallazgos clínicos, de imagen e histopatológicos, la mastitis tuberculosa se puede clasificar en tres tipos: nodular, es la forma más común; se caracteriza por una lesión circunscrita, de lento crecimiento, con o sin linfadenopatía que luego fistuliza o se ulcera; ecográficamente presenta una imagen densa de márgenes difusos. En la forma diseminada o difusa coalescen múltiples focos en el tejido mamario que forman trayectos fistulosos y ulceraciones de la piel, la mama se siente indurada, la piel esta engrosada tensa y dolorosa, tal como se

Vista frontal de lesiones de la paciente.

presenta en el caso objeto de estudio, la ecografía demuestra aumento difuso de la densidad y engrosamiento de la piel. En la forma esclerosante la fibrosis acentuada es la forma de presentación dominante, la mama se endurece y el pezón se retrae, los estudios de imagen muestran aumento de la densidad, disminución del volumen mamario y retracción del pezón¹¹. En sus tres presentaciones se dificulta su diferenciación con carcinomas inflamatorios o escirro como se ha reportado en algunos casos y con otras patologías mamarias como fibroadenomas y enfermedades inflamatorias agudas y crónicas como mastitis aguda puerperal por *E. aureus*, absceso retroareolar recidivante, necrosis grasa, mastitis granulomatosa entre otras. En la mastitis crónica específica de causa tuberculosa, hay extensión de la enfermedad al interior de la glándula mamaria¹².

A través de la punción por aspiración con aguja fina no siempre se logra evidenciar el bacilo tuberculoso. Los hallazgos imagenológicos son inespecíficos. Los estudios serológicos como ELISA, con especificidad del 86,4 al 97,2% y la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa pueden resultar útiles. Una biopsia escisional es el método más confiable para el diagnóstico definitivo de tuberculosis mamaria, sin embargo, no es fácil, sobre todo en procesos con células inflamatorias crónicas. En tales casos es mandatoria la demostración con Ziehl-Nielsen del bacilo realizada en el presente estudio, o a través de cultivos para descartar una mastitis granulomatosa de probable origen autoinmune, como lo proponen Kessler y Wolloch¹³. Dado que el aislamiento del bacilo es difícil, el diagnóstico según Martín y colaboradores puede basarse en los hallazgos histopatológicos y en la respuesta positiva al tratamiento¹¹.

El manejo de la mastitis tuberculosa incluye procedimientos quirúrgicos desde limpiezas, como en este caso, hasta mastectomía simple, aunado a la terapia antituberculosa bajo el esquema más acorde al paciente.

En conclusión, la tuberculosis mamaria es una rara condición que debe ser siempre considerada como diagnóstico diferencial de tumoraciones y procesos inflamatorios en mujeres y hombres en países con una alta incidencia de infección por VIH y de tuberculosis, especialmente en Naciones en vías de desarrollo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Billo. N.E. Tendances épidémiologiques de la tuberculose. *Rev. Prat.* 1996; 46: 1332-6.
2. Talei AR: Primary tuberculosis of the male breast: a case report. *Inr J Med Sci* 1999;24(1&2):74-6.
3. Haagensen CD: *Infections of the breast.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1971:335-6.
4. Hamit HF, Ragsdale TH: Mamary tuberculosis. *J R Soc Med* 1982; 75:764.
5. Wilson TS, MacGregor JW. The diagnosis and treatment of tuberculosis of the breast. *Can Med Assoc. J* 1963; 89: 764-5.
6. Mendes W, Levi GC. Tuberculosis mamaria. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev.Hosp., Clin Fac.Med Sao Paulo*, 1966; 51:136-7.
7. Celedonio M., Espino M. Angelino B. Tuberculosis mamaria. *Rev Ginecología y Obstetricia* 2000; 46 (3).
8. Schnarkowski P Schmidt D, Kessler M, Reiser M. Tuberculosis of the breast U S, mamographic and Ct findings, *J comput Assist Tomogr* 1985;9:1108-9.
9. Ducroz B, Nael L, Gautier G, Monreal J, Marquet M, Cloup N. Bilateral breast tuberculosis; a case report. Review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1992; 21:484-8.
10. NK Navani, SSBhagwat, APChaphekar, ACPinto, SV Shetty. Bilateral Breast Tuberculosis: an unusual presentation. 2000. [www.bhj.org/journal/ special_issue/tb/sp_14.htm](http://www.bhj.org/journal/special_issue/tb/sp_14.htm).
11. González Mariño, Mario Arturo. Mastitis Granulomatosa Específica. Mastitis Tuberculosa. 2001 <http://www.encolombia.com/medicina/ginecologia/obstetricia52201contenido.htm>.
12. Izarra C, Torres A, Mendoza S, Luque J, Tuberculosis mamaria. A propósito de un caso. *Rev.Venezolana de Oncología* 2001; 13: 156-161.
13. Marín J, Sandoval F, Saldaña Y, Reveles M, Noriega JL. Hallazgos Clínicos y de imagen en un caso de tuberculosis mamaria. *Rev Senología y Patol Mam* 1999; 12:147-51.