

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS Fundada en 1551

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

E.A.P. DE ODONTOLOGÍA

Amiloidosis secundaria y las características anatomopatológicas en las glándulas salivales labiales, de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente

TESIS para optar el Título Profesional de: CIRUJANO DENTISTA

AUTOR:

OSCAR REITER SOTO CHÁVEZ

ASESOR: Dr. JUAN JULIO GUTIERREZ MANAY

LIMA – PERÚ 2005

..	1
AGRADECIMIENTOS .	3
RESUMEN .	5
I. INTRODUCCIÓN . .	7
II. MARCO TEÓRICO . .	9
2.1. Antecedentes. . .	9
2.2. Base Teórica. .	10
2.2.1 Concepto de Amiloidosis. .	10
2.2.2. El Amiloide. . .	11
2.2.3 Clasificación. . .	14
2.2.4. Epidemiología .	15
2.2.5. Amiloidosis Sistémica . .	16
2.2.6. Enfermedad Infecciosa e Inflamatoria Crónica. .	22
2.2.7. Definición de términos .	31
2.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA . .	32
2.3.1 Área problema . .	32
2.3.2 Delimitación del Problema. .	33
2.3.3. Formulación del Problema. . .	33
2.4. Justificación del Problema .	33
2.5 OBJETIVOS .	34
2.6. HIPÓTESIS. . .	35
2.7 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES. .	35
III. MATERIALES Y MÉTODOS . .	37
3.1. Tipo de Investigación. .	37
3.2. Población y Muestra. . .	37
3.3. Materiales .	38
3.4. Método .	39

IV. RESULTADOS .	41
V. DISCUSIÓN . .	45
CONCLUSIONES . .	49
RECOMENDACIONES .	51
BIBLIOGRAFÍA .	53
ANEXOS .	57

DEDICATORIA Dedicó este trabajo con todo cariño a mi amado Señor que me regaló su tierno amor y salvación enviando a su amado hijo Jesucristo y a su Santo Espíritu para ayudarme y confortarme, y gracias a su Santa Palabra que me dice: “No temas, porque yo estoy contigo; no desmayes, porque yo soy tu Dios que te esfuerzo; siempre te ayudare, siempre te sustentare con la diestra de mi Justicia” Isaías 41:10 También quiero dedicarle este trabajo a mis amados y tiernos padres ALVEO y MARCELINA por su esmerado esfuerzo y apoyo, y ser columnas que Dios Puso para seguir adelante. Y a mi amada Novia FLOR por ser un regalo especial de DIOS.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Dios de ser parte de esta hermosa casa de estudios, mi Universidad “San Marcos” y a los docentes de la Facultad de Odontología por impartirme los conocimientos adquiridos.

Quiero agradecer a mi asesor El Doctor JUAN JULIO GUTIERREZ MANAY, por su apoyo en la realización del presente trabajo de investigación

También quiero agradecer al Director del HOSPITAL SERGIO BERNALES, Dr. Pedro Wong por el apoyo en la realización del trabajo de Investigación, además del personal medico de dicho hospital: Dr. UBERTO HIDALGO, Dr. EPIFANIO SÁNCHEZ, Dr. ARÉVALO, y Dr.LANDA.

RESUMEN

La amiloidosis es una enfermedad compleja caracterizada por el depósito de proteínas insolubles en los tejidos, siendo la más frecuente el tipo secundario. El diagnóstico está basado en el estudio anatomopatológico con la coloración rojo de Congo del tejido Afectado. El objetivo fue identificar la amiloidosis secundaria y las características anatomopatológicas en las glándulas salivales labiales de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente. Fueron estudiados 29 biopsias de glándulas salivales labiales que fueron teñidas con H-E y rojo de Congo, donde los 29 (100%) casos resultaron con amiloidosis secundaria negativa, es decir, ausencia de la proteína amiloide, además la característica anatomopatológica más frecuente fue la hemorragia intersticial (31%)

Palabras Claves: Amiloidosis Secundaria- Características anatomopatológica - TBC-MDR-Glándulas salivales labiales.

I. INTRODUCCIÓN

La amiloidosis se refiere al depósito patológico de cantidades demostrables de material proteico extracelular en los órganos y tejidos. Esta proteína llamada amiloide está presente en una amplia variedad de situaciones clínicas, principalmente relacionadas a procesos infecciosos e inflamatorios crónicos, dentro de las cuales tenemos a la tuberculosis. Las manifestaciones clínicas de amiloidosis aparecen como alteraciones funcionales inespecíficas, que dependen de los órganos involucrados. El diagnóstico definitivo de amiloidosis se establece cuando se demuestra la presencia de esta proteína, mediante el uso de tinciones especiales tales como el rojo de Congo, en tejidos obtenidos por biopsia de los órganos involucrados. El amiloide presenta una extensa distribución en los tejidos y muestra una predilección por las estructuras vasculares, entre ellas podemos mencionar a la mucosa labial.

Las características anatomopatológicas de las glándulas salivales labiales en pacientes con tuberculosis multidrogorresistentes han sido poco estudiados en nuestro medio. La literatura menciona que la lesión más característica en la cavidad oral es la úlcera tuberculosa, presentándose en lengua y labios. (63)

Debido a que en la amiloidosis secundaria casi cualquier parte del organismo puede mostrar infiltración de amiloide, en el presente estudio buscó identificar la amiloidosis secundaria y las características anatomopatológicas de las glándulas salivales labiales de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente. Se estudiaron 29 biopsias de glándula salival labial, no se encontró amiloidosis secundaria y la mayor característica anatomopatológica fue la hemorragia intersticial (31%).

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes.

1) López Marcelo y col. Efectuaron un estudio retrospectivo en 115 pacientes con diagnóstico histopatológico de amiloidosis secundaria en el hospital 2 de Mayo entre los años de 1964 y 1997, encontrando como enfermedad determinante a la tuberculosis pulmonar (90.43 %), bronquietasias (6.08%), osteomielitis (1.74%). El edema fue el signo y síntoma más importante con 98%. (28)

2) En 1998, Sacsquispe Contreras, realizó un estudio retrospectivo respecto a la identificación inmunohistológica de la sustancia amiloide AA en biopsias de glándulas salivares labiales con diagnóstico previo de amiloidosis., fueron estudiadas 65 biopsias de glándulas salivares labiales con amiloidosis plenamente diagnosticada. Se encontró amiloidosis en el 75.5% de las muestras que tenían tuberculosis. (5)

3) Delgado W, Hernández presentaron un estudio en 1997 (Suiza) donde correlaciona la biopsia renal y la biopsia de glándulas salivales menores, en amiloidosis renal encontrando una correlación directa cercana al 100%. Es de resaltar el hallazgo concomitante de depósito de amiloide en la glándula salival menor, lo que resultó en una ayuda diagnóstica importante en aquellos pacientes los que no se puede realizar biopsia renal "por contraindicación relativa o absoluta" (24)

4) Se hizo un estudio retrospectivo titulado Identificación del amiloide AA por el método de permanganato de potasio, por Huapaya Norma entre los años de 1980 – 1990. se revaluaron 64 biopsias (riñón, piel, mucosa rectal, hígado) con diagnóstico de amiloidosis mediante los métodos histoquímicas del rojo de Congo y permanganato de potasio con el fin de diferenciar amiloide AA de otros tipos de amiloide. El 100% de las biopsias fueron rojo Congo positivo a la microscopía óptica, de los cuales el 96.8% fue sensible al permanganato de potasio. Además estudio la localización del amiloide en los diferentes órganos afectados encontrando 86% de amiloide AA relacionado a enfermedades inflamatorias e infecciosas, siendo la tuberculosis la más frecuente. (33)

5) Selikof y Robizek en 1947 (EEUU) realizaron un estudio titulado biopsia gingival en el diagnóstico de amiloidosis sistémica, basados en el hecho que la proteína amiloide presenta una extensa distribución en los tejidos y considerando la predilección de esta sustancia por las estructuras vasculares, sugirieron que la gran vascularidad de la encía la convertía en un tejido susceptible para el depósito de esta sustancia. La biopsia gingival resultó positiva en 14 (78%) de 18 casos en los que el diagnóstico de amiloidosis estaba definitivamente establecida.(24)

6) Se hizo un estudio titulado el valor de la biopsia labial en la diferenciación de sarcoidosis de la tuberculosis, por Tabak L, Agirbas E y col. En el año 2001, encontrando que en las biopsia labiales de los pacientes con tuberculosis, las características anatomopatológicas no tenían alteración estructural considerable.(69)

2.2. Base Teórica.

2.2.1 Concepto de Amiloidosis.

La amiloidosis se define como un grupo heterogéneo de desórdenes, caracterizados por el depósito extracelular de una sustancia fibrilar anormal, llamada amiloide, en varios tejidos y órganos.⁽¹⁾

Otra definición a tener en cuenta nos dice que la amiloidosis se refiere al depósito patológico de cantidades demostrables de material proteico extracelular en los tejidos y órganos.⁽²⁾

El término amiloidosis incluye un grupo de entidades caracterizados por el depósito en los tejidos de unas proteínas de estructura fibrilar insoluble denominada amiloide, en una cantidad suficiente como para poder deteriorar la función normal del tejido.⁽⁴⁷⁾

Algunos autores la definen como un síndrome debido a un trastorno del metabolismo de las proteínas que se caracteriza por el depósito de un material proteináceo fibrilar, en la matriz extracelular de uno o varios órganos pudiendo alterar su función y cursar con diversas manifestaciones clínicas.⁽¹⁾

La amiloidosis no es una sola enfermedad, sino un término que se refiere a enfermedades que comparten un rasgo en común: la patológica deposición extracelular

de proteínas fibrilares insolubles, en los órganos y tejidos.⁽³⁾ Según su complejidad, algunos autores la han definido como una enfermedad compleja que comprende cerca de 20 síndromes clínicamente distintos, los cuales pueden ser adquiridos o hereditarios, que resultan de la presencia de depósitos de la sustancia amiloide en los diferentes tejidos.⁽⁸⁾

2.2.2. El Amiloide.

Concepto.

En el siglo XIX, Virchow adoptó el término botánico de amiloide para describir un material de depósito extracelular, anormal, visto en autopsias hepáticas. Basándose en su reacción tintorial color pardo caoba con solución acuosa de yodo y en la coloración violeta tras su exposición ulterior al ácido sulfúrico diluido, Virchow estaba convencido de que tales depósito consistía en un glúcido semejante al almidón y de ahí su nombre.⁽³⁾

Los estudios realizados pocos años después por Friederich y Kekule sugirieron que el amiloide es en realidad una proteína.

El amilode es una sustancia proteica que se deposita entre las células de distintos tejidos y órganos del cuerpo en una amplia variedad de situaciones clínicas.^(5,6)

Composición.

La sustancia amiloide está formada por dos elementos bien definidos :

- a) Un componente fibrilar.
- b) Una unidad pentagonal o componente P.

Ambas han sido identificadas en todos los tipos de amiloidosis habiéndose demostrado que el componente P es común e idéntica en todas ellas; mientras que el componente fibrilar sería característico de cada tipo de amiloidosis.

El Componente Fibrilar.

El principal componente de las fibrillas de amiloide es una proteína que tiene un peso molecular de 3000 a 30,000 Daltons(Da). Esta proteína produce diferentes tipos de fibrillas. Alrededor del 90 a 95 % de la sustancia amiloide está formada por proteínas fibrilares, ricas en glicosaminoglican, sustancia que puede tener propiedades fibrogenésicas.^(1, 2)

Las fibrillas están dispuestas en antiparalelo, formadas por cadenas de polipéptidos, dispuestos perpendicularmente al eje longitudinal de las mismas en disposición beta plegada, que al parecer es responsable de la insolubilidad de los depósitos, de su resistencia a la digestión proteolítica y de la birrefringencia verde inducida por el rojo de Congo. Y de las propiedades ópticas de la sustancia amiloide. Las fibrillas formadas por filamentos tienden a agregarse lateralmente formando fibras.

La fibrilla amiloide única es el principal componente de todos los casos de amiloidosis. Aunque la amiloidosis, como entidad se conoce hace más de 300 años, los componentes de las fibrillas han sido reconocidas sólo desde el último cuarto de siglo.⁽¹⁰⁾

Naturaleza Física de las Fibras de amiloide.

El plegamiento en disposición beta de las fibrillas es la responsable de las características tintoriales y de las propiedades ópticas de la sustancia amiloide. Con colorantes de hematoxilina - eosina se observa como una sustancia extracelular amorfa, hialina y eosinófila.^(8,9)

En otras coloraciones como el metil violeta o cristal violeta la fibra amiloide se tiñe metacromáticamente. Con la coloración especial de rojo de Congo adquiere una coloración anaranjado, visto con microscopía convencional y observada bajo luz polarizada aparece como una sustancia birrefringente de color verde.^(5,9) La apariencia amorfa de la sustancia amiloide en microscopía de luz tiene su contraparte bajo microscopía electrónica. La sustancia amiloide se la identifica formado por fibrillas agregadas rígidas, lineales no ramificadas de longitud indefinida y con diámetros variables de 7.5 a 10 nanómetros (nm) de ancho.^(5,6,29)

Se han desarrollado métodos para purificar las fibrillas, produciendo una concentración de fibrillas, desprovistos de cualquier otro elemento formado ; en una coloración rojo de Congo observado bajo luz polarizada y bajo los prismas de Nicol, que definía los depósitos de amiloide. Esta observación demostró que sólo el elemento estructural necesario que contribuye a caracterizar el depósito de amiloide, en los tejidos, era el componente fibrilar. Por consiguiente, sólo en la presencia de estas fibrillas se puede decir que ocurre la presencia de amiloide.

Naturaleza Química de las Fibras de amiloide.

En el Tercer Simposium Internacional de amiloidosis realizado en Portugal, del 23 a 28 de septiembre de 1979, se extendió la siguiente nomenclatura: Las fibras de amiloide compuestas de inmunoglobulina se designan las cadenas ligeras AL, y por aquellos compuestos de una proteína se designaba AA.

Proteína de cadena ligera (AL)

Una vez comprendida que las propiedades colorativas y ópticas del amiloide eran dependientes de la estructura fibrilar de los depósitos, se hicieron los esfuerzos para aislar las fibrillas y obtener una preparación homogénea. El método de Prass y col.⁽²⁹⁾ y sus modificaciones proporcionaron una suspensión de las fibrillas en agua destilada.

Se emplearon también métodos de desnaturalización en medio alcalino 6M guanidina- clorohidratado, obteniéndose el fraccionamiento de las proteínas en todos los casos. Con este método se consiguió una concentración homogénea de las fibrillas de amiloide, en un porcentaje de 80 a 90 % de la proteína inicial.^(5,29)

La Proteína AL es una apoliproteína que procede de las células plasmáticas, conteniendo cadena ligeras de inmunoglobulina. Los primeros análisis químicos mostraron que un grupo de fibrillas del amiloide, el componente mayor de la proteína AL era una inmunoglobulina homogénea enlazados a polipéptidos ligeros. Diferentes análisis químicos han indicado que la fuente celular de origen, de la inmunoglobulina de las fibrillas del amiloide, probablemente sea una copia inmunocelular, cuyos productos sintéticos son depositados localmente o se diseminan por el torrente sanguíneo.⁽²⁹⁾

Se realizaron diversos estudios, donde se concluyó que las fibrillas de amiloide eran

principalmente dependientes de su estructura B - plegada. Ésta estructura hace que las fibrillas sean insolubles, tengan resistencia relativa a la proteólisis y a su naturaleza potencialmente letal cuando se depositan en los tejidos. Además estos estudios demostraron que bajo ciertas condiciones naturales las proteínas, de otra manera que las proteínas Bence- Jones, pueden ser convertidas por medios físico-químicos en fibrillas con todas las características de las fibrillas de amiloide.

PROTEINA DE CADENA ASOCIADA (AA)

Es un polipéptido de 8,500 Da, con secuencia única de aminoácidos, sintetizados por el hígado.⁽²³⁾ Es la mayor proteína obtenida de las fibrillas de amiloide derivadas predominantemente de pacientes con la forma de amiloidosis secundaria, obtenidas con las pruebas de desnaturalización y gel-infiltración. El análisis de la sucesión de aminoácidos revela la existencia de una clase extensa de proteínas, en la fibrilla amiloide, denominada proteína AA.⁽²⁹⁾

La diferencia entre la proteína AA y AL se basa en la presencia o ausencia de la arginina en la cadena N-terminal, y la diferencia en el número de residuos del aminoácido indicado. Como la mayoría de las proteínas de las fibrillas del amiloide son del tipo inmunoglobulina. La proteína AA se pudo haber originado apartir de una proteína más grande, por la digestión proteolítica.

La célula o células de origen de esta clase de proteínas, de las fibras de amiloide, en los casos de amiloidosis secundaria son todavía desconocidos. Aunque en los seres humanos la secuencia de las proteínas AA tienen homogeneidad en la cadena N-terminal, hay evidencias que presentan microheterogenicidad especialmente cerca de la región C- terminal. Esta evidencia sugiere que existan diferentes proteínas AA dentro del mismo paciente.

Los casos donde la fibra de amiloide está predominantemente compuesta de proteínas AA normalmente han sido asociadas con la artritis reumatoide.⁽²⁹⁾ La proteína AA también ha sido descrita en pacientes con fiebre mediterránea familiar. La mayoría de estas condiciones asociadas, incluso a malaria y tuberculosis, ha sido asociada con el síndrome de amiloidosis secundaria.

UNIDAD PENTAGONAL DEL AMILOIDE (Componente P).

Son pequeñas estructuras anulares de perfil pentagonal que serían idénticas a una alfa-glucoproteína 9,5 S que existe normalmente en el suero (SAP). El componente P representa aproximadamente el 5 a 10 % de las proteínas en todos los tipos de amiloide y es ácido periódico-schiff positivo.^(46,48) El componente P tiene afinidad por los cationes divalentes como el Calcio y el Níquel, además con los polianiones como la heparina.⁽²⁹⁾

Patogénesis de la Formación Fibrilar.

La asociación clínica del amiloide con enfermedades caracterizadas por estimulación antigénica crónica, proliferación plasmocitaria y a menudo, presencia de inmunoglobulinas anormales en la orina, sugirió desde mucho tiempo que esta patología se relaciona con una respuesta inmune prolongada que se ha descontrolado.⁽⁴⁸⁾

Hipótesis de la Proteína Amiloidogénica y la Ruptura Proteolítica

Las fibrillas de amiloide solubilizadas (solución de clorhidrato de guanidina) (6M) muestran una secuencia de aminoácidos idéntica a la hallada en el segmento aminoterminal variable de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas, por lo general del tipo lambda⁽⁴⁸⁾. Una característica del mieloma múltiple ha servido para ampliar los conocimientos sobre la formación del amiloide, es la síntesis y secreción de inmunoglobulinas y sus subunidades de cadenas ligeras (proteínas de Bence Jones) por parte de este tumor. En la digestión proteolítica la fracción de la proteína de Bence Jones que contiene la porción variable de la molécula de cadena ligera forma fibrillas de propiedades similares a la de la sustancia amiloide⁽²⁹⁾. Bien podría ser que el amiloide se origine en cualquier proteína convertida en fibrillas plegadas beta.

Se piensa que las fibrillas de amiloide provengan de la proteólisis intracelular de una proteína endógena sintetizada por los linfocitos B o de una proteína circulante exógena que ha sido sometida a endocitosis por células fagocitarias. En ambas circunstancias las fibrillas "insolubles" se saldrían al espacio extracelular por medio de exocitosis. Este esquema concordaría con los dos mecanismos patogénicos principales más aceptados:

- a. Que el amiloide es secretado por células del sistema inmunitario.
- b. Que una sustancia precursora del material amiloide se torna insoluble y se acumula en el compartimiento extracelular como consecuencia de la actividad local.

De acuerdo a diversos estudios realizados, se demostró que las fibrillas de amiloide podrían formarse de algunas proteínas del tipo Bence Jones⁽²⁹⁾. Estas proteínas reprodujeron la región VL de la cadena N- terminal de las fibrillas. Debido a la capacidad de ciertas proteínas Bence Jones, de reproducir in vitro la estructura B- plegada de las fibrillas por el mecanismo de proteólisis; hizo pensar en un mecanismo proteolítico para la formación de las fibrillas de amiloide, en la mayoría de los casos de amiloidosis sistémico adquirido. Por consiguiente, sólo un número limitado de proteínas Bence Jones pudieron reproducir la estructura B- plegada de las fibrillas del amiloide. Estos resultados también han llevado al concepto de la Proteína Amiloidogénica Precursora de las fibras del amiloide.

El concepto de la proteína amiloidogénica precursora para la formación de las fibras de amiloide explica por qué la amiloidosis está asociada a una porción limitada de casos de mieloma múltiple (6 a 15 por ciento)⁽²⁶⁾. De acuerdo a las conclusiones de los estudios de la inmunoglobulina en las fibras de amiloide, la heterogeneidad química de proteína amiloide A sérica (SAA) sugiere que algunas sean amiloidogénicas y otras no.

2.2.3 Clasificación.

Tradicionalmente, la amiloidosis ha sido clasificada como "secundaria" cuando está asociada a infecciones o desórdenes inflamatorios crónicos.^(5,49) y "primaria" en la ausencia de tales asociaciones^(29,11). Otra subdivisión relevante clínicamente es entre sistémico y localizado.^(10,49)

En el presente, debido a que se reconocen varios cuadros clínicos caracterizados por el depósito de diferentes tipos de amiloide, su diagnóstico está basado en la identificación bioquímica de la proteína.^(10,16)

Muchos intentos se han hecho para clasificar amiloidosis, el más reciente fue "La guía 1990 para nomenclatura y clasificación de amiloide y amiloidosis" por Hubsy y col. (cuadro N°1)

De las 15 formas bioquímicamente distintas de proteínas del amiloide que se han identificado (18,19,20,21), dos son los más frecuentes: una denominada cadena ligera de inmunoglobulina (AL) procedente de las células plasmáticas, que contienen cadenas ligeras de inmunoglobulina (22), y la otra designada amiloide asociada (AA) es un polipéptido de 8,500 Da, con secuencia única de aminoácidos, sintetizados por el hígado. (23)

En todas las formas de amiloidosis, la formación y depósito de las fibrillas del amiloide precisan de la existencia de la respectiva proteínas precursora. Las razones por las cuales el material amiloide se deposita en unos individuos y no en otros, los factores que determinan la distribución anatómica del depósito, la velocidad de comienzo y progresión, así como las distintas consecuencias clínicas del depósito amiloide no están plenamente establecidos. (8)

La amiloidosis puede presentarse como depósitos aislados sin repercusión clínica o comprometer órganos y producir serios trastornos. Existen varias clasificaciones de amiloidosis, puede ser local o sistémica. Entre la amiloidosis sistémica tenemos: primaria, secundaria y la hereditaria. (3)

2.2.4. Epidemiología

La epidemiología de la amiloidosis es difícil de definir con precisión. La incidencia de amiloidosis en EE.UU., varía de 5 a 13 casos por millón de habitantes, por año. (2)

Anualmente se reportan 1275 a 3200 nuevos casos en los Estados Unidos. La incidencia de amiloidosis tipo ATTR es desconocida, pero es menos común que la amiloidosis tipo AL. Para la artritis reumatoide se ha descrito una incidencia de amiloidosis sistémica que es muy variable según diferentes estadísticas, en autopsias se ha reportado una incidencia de alrededor de 30%, en Finlandia se reportó de 3 a 10 % para artritis reumatoide. Otros autores reportan para artritis reumatoide juvenil una incidencia de 10.6 % en países europeos, 0.14 % en niños americanos. Se ha considerado factores que podrían influenciar estas diferentes frecuencias, medio ambiente, factores genéticos, intensidad de la inflamación, pero nada están definido que pueda explicar las diferencias. (29)

Tradicionalmente, La tuberculosis ha sido considerada como enfermedad más comúnmente responsable de amiloidosis secundaria. Si bien la incidencia de amiloidosis con aplicación secundaria ha disminuido con la aparición de la quimioterapia tuberculosa, existen reportes que sugieren que tuberculosis es todavía la enfermedad más importante responsable de amiloidosis. En el Perú existe todavía una alta incidencia de tuberculosis, en 1999 resultaron 24 511 nuevos casos positivos con una incidencia de 97 casos por 100 mil habitantes. Según la distribución por género: masculino (15 – 24 años) presentaron 4861 nuevos casos positivos, femenino (15 –24 años) presentaron 4783 nuevos casos (27).

Cuadro N° 1

Proteína amiloide	Proteína Precursora	Clínica
AA	SAA	Secundaria. Fiebre mediterránea. Síndrome de Muckle-Wells.
AL	KL	Primaria. Asociada a mieloma. Macrobulinemia.
AH	Ig G1 (II)	Desconocido.
ATTR	Transtiretina	Neuropatía amiloidea familiar portuguesa. Cardiomiopatía amiloidea familiar danesa. Amiloidosis sistémica senil.
A apoA1	Apo A1	Polineuropatía amiloidea familiar IOWA
A Gel	Gelsolina	Amiloidosis familiar finlandesa.
A Cys	Cistatina C	Hemorragia cerebral hereditaria
A b	b-proteína precursora	Enfermedad de Alzheimer, síndrome de Dow cerebral
A b2M	b2-Microglobulina	Asociada a hemodiálisis.
A Scr	Proteína Scrapie 33-35	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
A Cal	(Pro) calcitonina	Carcinoma medular tiroides
AANF	Factor natriurético atrial	Amiloidosis atrial aislada.
AIAPP	Polipéptido amiloide de los islotes	Diabetes tipo II, insulinoma

2.2.5. Amiloidosis Sistémica

Es aquel tipo de amiloidosis que durante su periodo evolutivo involucra varios sistemas o aparatos del cuerpo humano. Es así como se afectan las articulaciones, el aparato cardiovascular y respiratorio, el sistema endocrinológico, el aparato digestivo, el sistema hematológico, el aparato urogenital y el sistema nervioso periférico en algún momento del desarrollo de la enfermedad.⁽²⁸⁾ La patogénesis de la amiloidosis sistémica realmente se desconoce, aunque el aparato inmunológico juega un rol importante.⁽⁸⁾ Dentro de la amiloidosis sistémica encontramos principalmente a la amiloidosis primaria y la amiloidosis secundaria.

Amiloidosis Sistémica Primaria.

Es un tipo de amiloidosis sistémica, donde el deposito de las fibrillas de amiloide están constituidas por cadenas ligeras de inmunoglobulinas (AL). Producidas por las células plasmáticas.⁽²³⁾

Etiología y Patogenia.

El material amiloideo, puede acumularse como resultado de una variedad de diferentes mecanismos patogénicos, la composición de sus fibrillas varía de acuerdo al tipo clínico patológico de la enfermedad. En el tipo AL existe en la médula ósea clonación de células plasmáticas, que producen inmunoglobulinas que son amiloidogénicas, produciéndose una sustitución de un aminoácido de posición específica en las cadenas livianas de estas inmunoglobulinas, descentralizando la cadena y llevando a la fibrigenesis. Esta inmunoglobulina es la llamada proteína AL, que puede ser detectada en el suero u orina y puede ser demostrada en el cultivo del tejido de las células de la médula ósea de los pacientes afectados. (2,51)

Manifestaciones Clínicas y de Laboratorio.

En la amiloidosis primaria (AL), la edad de presentación es alrededor de los 65 años, con un ligero predominio masculino. El cansancio y la pérdida de peso constituyen los síntomas más frecuentes de la amiloidosis primaria (59). Los pacientes que tienen insuficiencia cardíaca suelen presentar disnea y / o edemas. También pueden aquejar parestesias, síncope e hipotensión.

Los principales hallazgos a la exploración física son: la hepatomegalia se encuentra en el 50 % de los pacientes al inicio de la enfermedad. Puede asociarse a ictericia (1). La macroglosia ocurre en cerca del 12 % a 20 % de los pacientes, donde la superficie de la lengua puede ser lisa y seca o tener pápulas, nódulos, placas o bulas, presentar fisuración, ulceración y hemorragias, en un contexto de una lengua aumentada de tamaño y grosor, con un grado mayor de rigidez que el normal, pudiendo llegar hasta la disfagia dolorosa. (1)

Edema ocurre en el 30 % de los pacientes. Lesiones mucocutáneas como petequias, púrpura y equimosis ocurren hasta en el 40 % de los pacientes, presentándose en forma espontánea o en relación a traumas menores. Son el resultado de la infiltración amiloidea de las paredes de los vasos sanguíneos. (lesión más característica es la púrpura periorbital). (1)

Los síndromes que se asocian a la amiloidosis primaria son: síndrome nefrítico y el túnel carpiano, insuficiencia cardíaca congestiva, neuropatía periférica, hipotensión ortostática, mal absorción y hepatomegalia masiva. De hecho, la existencia de cualquiera de estos síndromes en presencia de un componente monoclonal sérico o urinario es muy sugestiva de amiloidosis primaria. (46)

Diagnóstico.

Los cuadros de amiloidosis sistémica primaria se sospechan cuando en los pacientes se identifican la presencia de una enfermedad infiltrativa, no inflamatoria, difusa que compromete tejidos mesenquimales. Tales como vasos sanguíneos, corazón, tracto gastrointestinal o cuando se determina infiltración del parénquima de órganos como el riñón, el hígado y el bazo. (26)

El diagnóstico de la amiloidosis se basa en la demostración de la sustancia en los tejidos. La posibilidad de una AL debe considerarse en todo paciente con un componente M sérico o urinario y alguno de los síndromes propios de la amiloidosis. En el 98% de los

pacientes con AL existe componente M sérico o urinario o bien se puede demostrar una población monoclonal de células plasmáticas en medula ósea.⁽⁴⁶⁾ El procedimiento diagnóstico inicial consistirá en realizar una biopsia (grasa subcutánea, rectal o del órgano presumiblemente afectado). Para tipificar la amiloidosis se efectúa el estudio inmunohistoquímico utilizando anticuerpos frente a la proteína AL, cadenas ligeras kappa y lambda, transtiretina (prealbúmina) y beta2- microglobulina.

El diagnóstico diferencial entre amiloidosis primaria y asociada a mieloma en general no ofrece dificultades⁽¹⁸⁾. Sin embargo, los límites entre ambas son arbitrarias, ya que ambos procesos son proliferaciones de células plasmáticas con distinta expresividad clínica. Siempre que se sospeche una amiloidosis primaria con tinción rojo de Congo positiva y no se encuentre componente monoclonal en suero y/o orina se debe desconfiar de este diagnóstico y descartar otras formas de amiloidosis, particular la amiloidosis familiar⁽⁵¹⁾. Se debe tener presente que la mediana de edad del diagnóstico de la amiloidosis familiar es de 65 años y que en aproximadamente la mitad de los casos no se encuentra antecedentes familiares.

Tratamiento

El tratamiento de la amiloidosis AL es muy poco satisfactorio^(9,11). En una serie de 153 pacientes con amiloidosis del tipo AI tratados con melafalán / prednisona, la tasa global de respuestas fue del 20 %⁽¹¹⁾. En esta misma serie, los pacientes con síndrome nefrótico, sin insuficiencia renal ni afección cardíaca, tuvieron una tasa de respuesta del 40 %. Se ha demostrado que la colchicina no es eficaz en el tratamiento de la amiloidosis AL⁽¹²⁾. El tratamiento estándar para los pacientes que no son candidatos a autotransplante de progenitores hemoperiféricos es la asociación de melafalán y prednisona.

El tratamiento más esperanzador para los pacientes menores de 65 años consiste en dosis elevadas de melafalán seguido de rescate con progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (autotransplante).⁽¹⁴⁾ Sin embargo, en la amiloidosis AL la mortalidad relacionada con el procedimiento oscila entre el 13 al 43 %⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. La causa más frecuentes de mortalidad en el postransplante inmediato son : hemorragia digestiva por toxicidad gastrointestinal, insuficiencia cardíaca y arritmias, roturas de vísceras (intestino, bazo), hipotensión arterial refractaria y fallo multiorgánico.^(15,16)

Amiloidosis Sistémica Secundaria.

Concepto.

Es aquella entidad patológica relacionada con el depósito de fibras de amiloide tipo AA secundario a procesos infecciosos crónicos^(5,65) como tuberculosis crónica y procesos inflamatorios crónicos, como la artritis reumatoide⁽³⁶⁾

En la amiloidosis sistémica secundaria el componente fibrilar proviene de los dos tercios aminotermiales de una proteína que se produce en el hígado. En las otras formas de amiloidosis el componente fibrilar tiene diferentes orígenes.

Etiología.

La amiloidosis Secundaria es una entidad relativamente frecuente, en la que los procesos infecciosos crónicos ocupan un lugar destacado como causa desencadenante,

especialmente las infecciones respiratorias crónicas que cursan con bronquiectasia, osteomielitis, úlceras crónicas, etc⁽⁴⁾. En la amiloidosis secundaria, las enfermedades reumatológicas crónicas ocupan la primera causa desencadenante en los países desarrollados^(2,4). Tradicionalmente la tuberculosis ha sido señalada como la enfermedad más comúnmente responsable de amiloidosis secundaria. Si bien la incidencia de amiloidosis como complicación secundaria ha disminuido con la aparición de la quimioterapia antituberculosa, sin embargo diversos estudios⁽³⁴⁾ sugieren que la tuberculosis es todavía la enfermedad más importante responsable de amiloidosis.

Fisiopatología.

La amiloidosis Secundaria se relaciona con la formación de la proteína SAA que es una proteína producida en respuesta a la inflamación probablemente inducidas por citoquinas producidas en los tejidos inflamados, entre ellas Interleukina - 1, TNF - Alfa, Interleukina - 6. Algunas de las actividades de estas citoquinas proinflamatorias, tales como estimular la proliferación de leucocitos con salida de enzimas proteolíticas pueden ser mediadas por proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva, y las proteínas SAA.⁽³⁾

La proteína SAA es una más de las proteínas reactantes de fase aguda producida por el hígado en respuesta a procesos inflamatorios o infecciosos crónicos se encuentra en elevadas cantidades y forma parte principal de la fibrilla del amiloide. En estudios se ha demostrado que altas concentraciones séricas de SAA no se correlacionan con presencia de amiloidosis, aunque en otros trabajos se demuestra que el grado de deterioro de la función renal en amiloidosis secundaria si se correlacionan con cantidades de proteínas SAA, y las alteraciones como fibrosis renal, atrofia tubular se debería principalmente a depósitos de amiloide. La proteína C reactiva se relaciona estructuralmente con SAA, sería su precursor. La determinación de la proteína C nos puede dar una información de los niveles de SAA cuando esta no es disponible. No se han encontrado diferencias fundamentales entre los niveles de SAA y presencia de amiloidosis secundaria, lo que hace pensar que existen otros factores desencadenantes, así como se le ha relacionado con factores genéticos predisponentes, el HLADR - 4 se encuentra presente en un mayor porcentaje en artritis reumatoide con amiloidosis secundaria.⁽³⁾ Se ha descrito una alta prevalencia de la apolipoproteína E del tipo 4, y se le ha considerado un factor de riesgo para hacer amiloidosis secundaria en pacientes con artritis reumatoide.

Manifestaciones Clínicas y Laboratorio.

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis secundaria varían ampliamente y depende del órgano o sistema involucrado. Se afectan las articulaciones, la piel, el aparato cardiovascular y el respiratorio, el sistema endocrinológico, el aparato digestivo, el sistema hematológico, el aparato urogenital y el sistema nervioso periférico en algún momento del desarrollo de la enfermedad.

Los casos de amiloidosis Secundaria se plantean cuando las condiciones de un paciente afectado por una enfermedad infecciosa o inflamatoria crónica, progresivamente se deterioran y aparecen manifestaciones tales como hepatomegalia, esplenomegalia, malabsorción, enfermedad cardíaca. Las manifestaciones clínicas son : edema, diarrea,

hipotensión y proteinuria. (ver cuadro 2 y 3)

Cuadro N° 2

Etiología	N	%
TBC pulmonar crónica	104	90.43
Osteomielitis	2	1.74
Bronquiectasias	7	6.08
Leishmaniasis	1	0.87
Fibrosis Pulmonar secundaria	1	0.87
TOTAL	115	100

Cuadro N° 3

Cuadro clínico	N	%
Edemas	113	98.26
Diarrea	39	33.91
Presión arterial normal	72	62.61
Hipotensión	35	30.43
Hipertensión	8	6.95
Proteinuria	115	100

Además se presentan manifestaciones clínicas como lesiones cutáneas, principalmente lesiones purpúricas por infiltración de los vasos, generalmente periorbitarios. A nivel pulmonar, suele cursar con disnea por insuficiencia ventilatoria de predominio restrictivo.⁽⁴⁷⁾

Diagnóstico.

El diagnóstico de amiloidosis secundaria es ocasionalmente sospechado solo sobre bases clínicas y es más frecuentemente considerada cuando una condición asociada tal como una enfermedad infecciosa e inflamatoria crónica está presente.⁽⁵⁾ Los exámenes o procedimientos no invasivos, incluyendo ecocardiografía, electrocardiografía y gammagrafía de tejidos blandos^(74,66) buscando sustancias anormales en el hueso dan resultados característicos en algunos pacientes con amiloidosis, pero no son específicos. El diagnóstico definitivo se establece demostrando la presencia de depósitos de amiloide en los tejidos, por consiguiente, la histología es el método tradicional en la práctica clínica de rutina; es sensitivo para revelar depósitos microscópicos y permite inmunotipificar las proteínas de las fibrillas.⁽⁵³⁾

Identificación del Tipo de Amiloidosis.

El diagnóstico de amiloidosis se sospecha clínicamente por la historia familiar, enfermedades asociadas, clínica característica, y demuestra básicamente por biopsia del órgano afectado.

Histoquímica: Método de Wright

Consiste en tratar la muestra con Permanganato potásico antes de la tinción con rojo

de Congo. Se empleó para diferenciar la amiloidosis secundaria (AA) de los otros tipos de amiloidosis. En los casos de amiloidosis secundaria (AA), la muestra histológica pierde su afinidad por el rojo de Congo, circunstancia que no se da en las otras formas de amiloidosis, que mantienen la congofilia. El mecanismo de acción del permanganato de potasio, sobre la proteína AA es desconocida, pero, probablemente se deba a una alteración de la configuración laminar B- plegada del amiloide y a su alto contenido de arginina que hacen que éste pierda su afinidad por el rojo de Congo.⁽³³⁾

Inmunohistoquímica.

Es el método más específico en la actualidad para caracterizar los distintos tipos de amiloidosis. El método con la inmunoperoxidasa usa antisueros marcados contra los distintos tipos de proteínas amiloideas : anti – AA, anticadenas – ligera, antiprealbúmina, antibeta – 2 – microglobulina, etc.⁽⁵⁶⁾ La inmunofluorescencia también confirma el tipo de amiloide para proteína AA usando anticuerpos anti – AA.⁽⁵⁷⁾

Análisis Proteico.

Es un procedimiento para clasificar las amiloidosis según la secuencia de aminoácidos de la cadena proteica. Es un método definitivo, pero su complejidad técnica (precisa la purificación del amiloide extraído del tejido afectado, separación inmunolectroforética de las distintas cadenas proteicas y fraccionamiento de las mismas para secuenciar los aminoácidos) hace que su utilización sea sólo a nivel de investigación. Ha sido clave para la nueva clasificación de las amiloidosis.

Tratamiento.

El grupo heterogéneo que forman las amiloidosis no tiene, como es lógico, un tratamiento general (exclusivamente es sintomática) la mayoría de ellos sigue un curso relativamente rápido hacia la muerte, en especial las amiloidosis primaria en los que el promedio de vida es de unos 2 años.⁽⁶⁰⁾ El tratamiento en el caso de la Amiloidosis Secundaria (AA) es dirigido hacia el órgano afectado y las alteraciones que acompañan al cuadro clínico por ejemplo, el síndrome nefrótico requiere terapia general de soporte y terapia diurética y la falla renal puede ser tratada exitosamente por diálisis. En otros casos el tratamiento vigoroso o eliminación de la enfermedad inflamatoria asociada a amiloidosis AA (tuberculosis, artritis reumatoide) puede detener la progresión de los depósitos de amiloide.⁽⁸⁰⁾ La fiebre mediterránea familiar es un desorden genético que está asociada con una alta incidencia de amiloidosis del tipo AA. Se usó una terapia con colchicina. obteniéndose resultados favorables en la remisión de la amiloidosis. Producto de este tratamiento, se llevó al uso de la colchicina en todas las formas de amiloidosis, pero la evidencia⁽⁶¹⁾ de su eficacia en las amiloidosis del tipo AL, ATTR y senil son poco convincentes.

En la amiloidosis secundaria tras enfermedades inflamatorias crónicas, el clorambucilo parece ser que tiene un lugar en el tratamiento, en especial en las formas juveniles de la enfermedad.⁽⁶²⁾ Las posibilidades de diagnosticar precozmente, y poder seguir la evolución de los depósitos de una manera general, es indispensable para valorar la eficacia de los diversos tratamientos asequibles de los que estén por aparecer.

2.2.6. Enfermedad Infecciosa e Inflamatoria Crónica.

Infección

Se entiende por “infección” la presencia y multiplicación de un agente viviente en el organismo susceptible.

Enfermedad Infecciosa

En contraste con la “infección”, que no produce una reacción orgánica observable clínicamente, la “enfermedad infecciosa” consiste en una reacción del organismo, ante la invasión por el agente infeccioso, que origina lesiones anatómicas, las cuales, a su vez, dan lugar a síntomas y signos.⁽⁸⁾

Las enfermedades infecciosas son las más frecuentes de todas las entidades que constituyen la patología médica. También podemos afirmar su importancia para la salud pública, porque muchas de ellas son contagiosas, es decir, transmisibles. Otra característica de las enfermedades infecciosas es la patomorfosis que las mismas han experimentado en relación con el progreso de la terapéutica.⁽⁸⁾

Etiología y Clasificación.

Atendiendo a la estructura de los microorganismos, cabe clasificarlos en los tres grupos siguientes:

a) De estructura procariota: o bacterias, son células de composición muy elemental, pues no poseen un verdadero núcleo, sino el llamado nucleóide, desprovisto de membrana limitante y cuya dotación genética se limita a un solo cromosoma

b) Los agentes de estructura eucariota: son los hongos, protozoos, vermes y artrópodos, están formados por células más evolucionadas y, por lo tanto, de estructura más compleja.

c) Los virus: Son elementos corpusculares de tamaño muy pequeño, poseen solamente ADN o ARN, pero nunca ambos. Por otra parte, carecen de metabolismo propio y son incapaces de generar energía.

Tuberculosis.

La tuberculosis constituye un problema de salud pública en el Perú, y en el mundo; aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada por el bacilo tuberculoso⁽²⁷⁾. En América latina, la tuberculosis persiste como un problema de salud pública con diferentes grados de intensidad y niveles de evolución epidemiológicos. En el Perú 1999 se reportaron 24 511 nuevos casos positivos de tuberculosis, teniendo una incidencia de 97 casos por cada 100 mil habitantes. La prevalencia de los casos de tuberculosis multidrogo resistente representa el 3% del total. Según la distribución por género: masculino (15 – 24 años) se reportó 4861 nuevos casos positivos y femenino (15 – 24 años) se reportó 4783 nuevos casos.⁽¹¹⁾

Definición.

La tuberculosis es una enfermedad contagiosa aguda o crónica causada por el mycobacterium tuberculosis y caracterizada anatomopatológicamente por infiltración

inflamatoria, caseificación, formación de tubérculos y fibrosis. Generalmente afecta al sistema respiratorio y no rara vez a los sistemas gastrointestinal, genitourinario, linfático, sistema nervioso, huesos, articulaciones y piel. (8,40,43)

Etiología.

La tuberculosis en el hombre puede ser causada por cualquier de los tres tipos de mycobacterium tuberculosis: bacilo humano, bacilo bovino y Bacilo aviario (27,39,40). El M. tuberculosis no elabora toxinas potentes o enzima extracelulares, ni posee una cápsula antifagocítica. Los mecanismos básicos para el ataque de la infección parecen estar relacionados a la habilidad del tubérculo bacilli para multiplicarse dentro de los tejidos del huésped, mientras al mismo tiempo resistiendo los mecanismos de defensa. La aplicación de las nuevas técnicas de biología molecular y de genética al estudio del mycobacterium tuberculosis ha permitido conocer el mapa genético y varias de las proteínas que intervienen activamente en su metabolismo. El ácido micólico es un componente fundamental y específico de la pared celular de esta bacteria. (42)

La infección con mycobacterium. tuberculosis usualmente requiere un amplio contacto cercano de un huésped susceptible con una fuente micobacterial son las consideraciones más importantes para la infección. La mayoría de transmisiones en humanos involucra inhalación de microgotitas respiratorias de micobacteria (por ejemplo: núcleo de microgotita de 1 a 5 milimicras de diámetro. La dispersión de la M. tuberculosis puede ocurrir por la vía de partículas expelidas como un resultado de toser, estornudar o aun hablar. Estos núcleos son lo suficientemente pequeños como para pasar las defensas protectoras bronquiales mucociliares, con micobacteria subsecuentemente replegándose a los espacios alveolares libres y dentro de las células fagocíticas. (8,42,43)

La primoinfección tuberculosa es el conjunto de las manifestaciones clínicas humorales y anatómicas de un organismo que por primera vez es sometido al contacto con el bacilo tuberculoso. El mycobacterium tuberculosis desencadena una serie de mecanismos inmunes en el paciente. Wallis y col. han correlacionado los niveles séricos de activación inmune y la mortalidad en pacientes con la asociación tuberculosis y virus de la inmunodeficiencia humana.

Diagnóstico.

Para establecer un diagnostico correcto es necesario tener en cuenta los siguientes criterios :

Criterio Epidemiológico: se investiga el antecedente epidemiológico de cada paciente, además se interroga sobre la presencia de un paciente con tuberculosis pulmonar en el hogar durante los últimos dos años.

Criterio Clínico: La mayoría de las primoinfecciones tuberculosas permanecen silenciosas o sólo originan síntomas mínimos e inespecíficos Los síntomas generales, sistémicos, o constitucionales, son los primeros en aparecer, probablemente con expresión de la hiperergia frente a la tuberculoproteínas. Consiste en astenia, decaimiento, fatigabilidad facial, pérdida del apetito, sensación febril, transpiraciones y malestar general, con una sensación indefinida de no sentirse bien. (8,42,43) Pronto se agregan síntomas más significativos: fiebre, sudoración nocturna, pérdida progresiva de

peso, irritabilidad, dificultad de concentrarse en el trabajo habitual, “trastornos nerviosos”, dispepsia, y otras molestias digestivas igualmente vagas pero muy significativas para el enfermo.

Los síntomas respiratorios son más importantes y orientadores. El principio es la tos, al comienzo seca, irritativa, pronto productora de expectoración purulenta^(63,64,65,66). Este síntoma tiene gran importancia de permitir el diagnóstico bacteriológico. Definimos como síntoma respiratorio, al paciente que presenta tos y expectora, y que puede estar eliminando bacilos tuberculosos por el esputo. La expectoración puede estar manchada con sangre o el enfermo puede presentar verdadera hemoptisis con sangre líquida espumosa y roja. Además se considerará las diarreas y la distensión abdominal inexplicables, la hematuria y las deformidades en la columna vertebral como signos de probable tuberculosis.

Al examen físico, el enfermo puede tener un aspecto fibrilar con mejillas rosadas sobre un fondo pálido y aparecer enflaquecido o francamente caquético. Los signos pulmonares pueden estar ausentes o poco evidentes. Al progresar, la tuberculosis produce ardor torácico, afección pleural, hay crepitaciones respiratorias a nivel del vértice del pulmón.^(63,64)

Según Neville⁽⁶⁶⁾ las características clínicas de la tuberculosis pulmonar multidrogorresistente, no son significativas con respecto a la tuberculosis pulmonar no multidrogorresistente, sin embargo encontró que los pacientes multidrogorresistentes presentaban un mayor porcentaje de anergia (disminución de la reactividad a uno o más antígenos específicos), y además que las características clínicas presentes estaban en relación al estado nutricional e inmunológico de los pacientes multidrogorresistentes.^(63,66)

Criterio Inmunológico: El derivado proteínico purificado (PPD) permite detectar la infección tuberculosa. La sustancia se aplica en un área de la piel en la unión de los tercios medio y superior de la cara dorsal del antebrazo izquierdo. La dosis exacta que debe administrarse es de 0,10 ml. Vía intradérmica, produciendo una pápula cutánea de 5-6 mm de diámetro. La lectura del PPD se efectuará después de 48-72 horas de aplicado. Un PPD mayor de 10mm obliga a buscar enfermedad tuberculosa en el paciente.⁽⁴³⁾

Criterio Radiológico: La radiografía permite evidenciar la presencia, extensión y localización de la lesión pulmonar en un paciente con sospecha de tuberculosis

Criterio Bacteriológico: La baciloscopía es la herramienta fundamental rutinaria para el diagnóstico de la tuberculosis y el seguimiento del tratamiento de los pacientes con tuberculosis pulmonar. Deberá emplearse en toda muestra pulmonar o extrapulmonar y para el control mensual del tratamiento y retratamiento antituberculosos, y previamente en toda muestra que se decida derivar a cultivo. El examen directo de esputo (baciloscopía) tiene una mayor confiabilidad diagnóstica (especificidad del 98%) y capacidad de detección (sensibilidad del 60- 80 %) que el criterio clínico y radiológico.

Empleando la tinción de Ziehl- Neelsen, al examen directo de la expectoración, los bacilos aparecen como bastoncillos ligeramente curvados de color rojo sobre un fondo azul. Se sabe que el número de bacilos no sólo se relaciona con la gravedad de la

tuberculosis, sino con el grado de contagiosidad. Actualmente se tiende a seguir las recomendaciones de la OPS, que informa la baciloscopía en cruces. ⁽⁶⁷⁾

Informe de resultados de baciloscopía:

Negativa (-): No se encuentra BAAR en 100 campos microscópicos observados.

Positiva (+): Menos de 1 BAAR promedio por campo en 100 campos observados (10-99 bacilos en 100 campos).

Positiva (++): De 1 a 10 BAAR promedio por campo en 50 campos observados.

Positiva (+++): Más de 10 BAAR promedio por campo en 20 campos observados.

BAAR: Bacilos ácido- alcohol resistentes.

Tuberculosis Multidrogorresistente (TB- MDR)

Es el paciente que presenta tuberculosis ocasionada por bacilos multidrogorresistentes. Ocurre en una importante proporción de pacientes con tuberculosis que presentan resistencia secundaria. Los bacilos multidrogorresistentes son bacilos resistentes al menos a isoniacida y rifampicina. La multidrogorresistencia es la forma más severa de resistencia bacteriana en la actualidad. ⁽⁴³⁾

Diagnóstico

Operacionalmente se considera como caso de TB- MDR:

a. Al paciente con tuberculosis pulmonar bacteriológicamente positiva que fracasa al esquema primario (Uno) en condiciones de tratamiento regular y supervisado.

b. Al paciente con tuberculosis pulmonar bacteriológicamente positiva que ingresó como recaída o abandono recuperado y fracasó al esquema secundario (Dos) en condiciones de tratamiento regular y supervisado.

c. Al paciente con tuberculosis pulmonar bacteriológicamente positiva que fracaza al esquema de retratamiento estandarizado para TB- MDR.

Manifestaciones Bucales.

Lesión tipo primaria: las lesiones en la mucosa bucal rara vez son primarias, sino más bien secundarias a una enfermedad pulmonar. Para que una lesión bucal se presente es muy probable que el mecanismo de inoculación sea a través del esputo, el cual penetra en el tejido mucoso a través de una pequeña rotura en la superficie. Este tipo de lesión se presenta cuando el bacilo recién penetró en la mucosa bucal, usualmente a través de la lengua; es indurada. Se dan en lugares donde la leche que beben no es pasteurizada.

Lesión de tipo Secundaria: Se produce en pacientes con una reacción positiva al test de tuberculina. La lesión secundaria más común de la boca es la úlcera tuberculosa, esto ocurre más comúnmente en la lengua. Estas lesiones se dividen en: nodular (más común en la punta de la lengua, evolución lenta, indolora, el nódulo se agranda sin presentar manifestaciones evidentes de ulceración), ulcerativa (es la más frecuente. La úlcera es irregular, con un borde socavado, es común una configuración afilada, la base está cubierta por un exudado purulento) y verrugosa (es el más raro, con localización común en el dorso de la lengua o en los labios). La gingivitis tuberculosa es un tipo usual

de TBC, puede aparecer como proliferación de tejido gingival difuso, hiperémico, nodular o papilar. La TBC puede crear una tendencia a la reabsorción ósea alveolar.⁽⁶³⁾

La ausencia de enfermedad periodontal en pacientes crónicamente enfermos se ha presentado como evidencia de que la enfermedad sistémica puede ejercer un efecto no deletéreo sobre el periodonto. El compromiso de los huesos maxilares puede ser el resultado de metástasis provenientes de un foco que se encuentra en otro sitio por vía sanguínea o por invasión directa (extracción de un diente), o la pulpa comprometida por caries y por lo tanto expuesta, sobre todo en pacientes tuberculosos con resultados positivos de las muestras de esputo. El aspecto radiológico no es específico, semejante a un granuloma o quiste periapical, otras son zonas translúcidas aisladas, de forma redondeada y con bordes poco definidos; similares a las lesiones granulomatosas sífilicas o actinomicóticas. La osteomielitis tuberculosa se presenta en la última etapa de la enfermedad y tiene pronóstico poco favorable.⁽⁶³⁾

Tuberculosis Pulmonar Fibrosa-Cavernosa.

A partir de cualquier forma de la enfermedad, cuando la resistencia del organismo es insuficiente y no se lleva a cabo un tratamiento adecuado, puede producirse una tuberculosis fibroso-cavernosa, cuyos rasgos característicos es la tendencia a la progresión que da lugar a la formación de diseminaciones broncógenas y que se acompaña de un proceso de depauperación. En los últimos períodos de la tuberculosis fibroso-cavernosa se desarrolla una caquexia (tisis pulmonar). Los períodos de agudización del proceso con fiebre, frecuentemente de tipo héctico, sudores nocturnos y anorexia, se alternan con fases de apaciguamiento, pero mas tarde, por lo general, la enfermedad sigue progresando, complicándose a menudo con lesiones tardías de tuberculosis intestinal(tisis intestinal) y de la laringe. Cuando se desarrolla una caquexia complicada con nefrosis amiloide, que, no raras veces, suelen acompañar a las graves afecciones pulmonares, el pronóstico es grave. Este grupo de tuberculosos es extremadamente peligroso desde el punto de vista epidemiológico.

Cepas Multidrogorresistentes

La tuberculosis diagnosticada debe ser siempre tratada. En el Perú, Se ha encontrado un alto porcentaje de resistencia inicial presentándose un 15.7%, siendo 2.4% cepas multidrogo-resistentes (resistencia simultánea por lo menos a dos medicamentos más poderosos isoniacida y rifampicina).

La evolución de un paciente con tuberculosis no depende sólo del patrón de resistencia de la cepa del mycobacterium tuberculosis sino de la capacidad inmune del paciente. Además el enfermo puede ser portador de varias cepas de tuberculosis y el cultivo tomado es la expresión de sólo una.⁽⁴²⁾

En el Perú los estudios en este grupo de enfermos muestran una resistencia simultánea a por lo menos rifampicina e isoniacida (multidrogo-resistente) en un porcentaje entre el 80% y el 85%. Pero no todos los casos lo son por ser portadores de una cepa multidrogo-resistente sino que existen un grupo de los pacientes que fracasan por tener una deficiencia inmunológica. Es ampliamente conocido esto en los pacientes diabéticos, pero con los estudios genéticos se conoce ahora que existe un grupo de personas que poseen diferentes polimorfismos en genes que codifican factores

primordiales para una adecuada respuesta inmunológica al mycobacterim tuberculosis. (42)

Parámetros Clínicos.

Un paciente que continúa con fiebre luego de unas semanas de tratamiento tiene una probabilidad del 93% de ser multidrogo-resistente. Si además el paciente persiste o se añade malestar general, decaimiento, palidez, agitación, esputo hemoptoico o hemoptisis franca, sin tener ninguna otra dolencia que explique esta sintomatología estamos ante un fracaso al tratamiento.

Parámetro Radiológico.

La persistencia y generalmente empeoramiento de las lesiones cavitarias, y por su puesto la aparición de una o varias cavidades nuevas de paredes gruesas, muchas veces con nivel, nos indican también que el paciente está fracasando. (50,51)

Parámetro de Laboratorio.

La persistencia en un paciente nunca tratado de una baciloscopía positiva más allá de la octava semana de tratamiento debe obligarnos a descartar un fracaso sobre todo cuando la lectura directa indica mayor cantidad de bacilos que en las muestras tomadas antes de iniciarse el tratamiento y se acompaña de un deterioro clínico-radiológico. El cultivo sólo confirmará lo encontrado en el examen directo y al tener unas 10 semanas después de sensibilidad se demuestra que nos encontramos ante un paciente multidrogo-resistente.

Tratamiento.

El objetivo del tratamiento en la actualidad es detener la progresión de la enfermedad y limitar el contagio (63)

Tratamiento Farmacológico.

El tratamiento farmacológico de la tuberculosis, acortado, con asociación de medicamentos de alta eficacia, con el menor número de tomas, con reacciones adversas mínimas y administrado bajo supervisión, garantiza la curación de todas las personas enfermas y es la base del programa de control de tuberculosis en el Perú. (63) La hospitalización por TBC se limitará exclusivamente a pacientes con fórmulas clínicamente graves o complicaciones de enfermedades como insuficiencia respiratoria aguda, hemoptisis masiva y desnutrición severa.

Esquemas de Tratamiento Antituberculoso Diferenciados

Para todo caso de tuberculosis, antes de iniciar el tratamiento deberá definirse : la condición bacteriológica inicial por baciloscopía o cultivo, los antecedentes de tratamiento previo, la localización de la enfermedad, la gravedad y pronóstico de la enfermedad.

Esquema de tratamiento Uno: 2HREZ/4H2R2

Està indicado para:

a..Pacientes NUEVOS con tuberculosis pulmonar con confirmación bacteriológica: Se trata de pacientes diagnosticados por primera vez y que nunca han recibido tratamiento antituberculosos o si lo han recibido fueron por menos de treinta días

consecutivos

b. Pacientes NUEVOS con tuberculosis extrapulmonar con confirmación bacteriológica, o también que presentan gran severidad con mal pronóstico.

Esquema de tratamiento Dos : 2HREZS-IHREZ/5H2R2E2

Está indicado para pacientes pulmonares o extrapulmonares ANTES TRATADOS (recaídas y abandonos recuperados), confirmados bacteriológicamente con frotis o cultivo positivo. El concepto de recaída incluye al paciente con un nuevo episodio de actividad tuberculosa después de haber completado un tratamiento exitoso (curado). No hay recaída sin confirmación bacteriológica.

Esquema de tratamiento Tres: 2HRZ/3H2R2

Está indicado para pacientes NUEVOS con tuberculosis pulmonar que presentan bacteriología negativa, pero aun así se les diagnostica con tuberculosis pulmonar luego de haber realizado el procedimiento de seguimiento diagnóstico. También está indicado en pacientes nuevos diagnosticados con tuberculosis extrapulmonar de buen pronóstico, sin confirmación bacteriológica.

Esquema de retratamiento estandarizado para tuberculosis multidrogorresistente: 4KCxEtEZ/I4CxEtEZ

Está indicado para pacientes con tuberculosis pulmonar bacteriológicamente positiva que han ingresado como nuevos, fracasan al esquema uno en condiciones de tratamiento regular y supervisado, y tienen cultivo positivo como confirmación del fracaso. También está indicado en pacientes con tuberculosis pulmonar bacteriológicamente positiva que han ingresado como recaídas o abandonos recuperados, fracasan al esquema dos en condiciones de tratamiento regular y supervisado, y tienen cultivo (Cuadro N° 4).

Esquema de tratamiento Individualizado

Es aquel tratamiento que se sigue en aquellos pacientes multidrogorresistentes después de realizar una prueba de sensibilidad a diferentes medicamentos. Esta prueba de sensibilidad generalmente arroja los resultados a los 6 meses de realizada la prueba. Se sigue este esquema cuando existe fracaso al tratamiento estandarizado.

Cuadro N° 4: TRATAMIENTO ESQUEMA – MULTIDROGORESISTENTE, Duración 18 meses (450 dosis)

Fases	Duración	Frecuencia	Medicamentos y dosis	Total por enfermo
1ra	4 meses(100 dosis)	Diario, exepcto domingos y feriados	Kanamicina x 1 gr. ampolla	
			Ciprofloxacina x 500mg, 2 comp	
			Etionamida x 250 mg. 3 tab	K x 1gr = 100 amp.
				Cx x 500mg= 900 com
				Et x 250 mg = 1350 tab.
			Pirazinamidax 500mg, 3 tab	Zx 500mg= 1350 tab
			Etambutol x 400mg, 3 tab	Ex 400mg = 1350 tab
2da	14 meses (350 dosis)	Diario, exepcto domingos y feriados.	Ciprofloxacina x 500mg, 2 comp	
			Etionamida x 250 mg. 3 tab	
			Pirazinamidax 500mg, 3 tab	
			Etambutol x 400mg, 3 tab	

Glándulas Salivales.

Las glándulas salivales son glándulas exocrinas, con secreción de tipo merocrina, que vierten su contenido en la cavidad bucal. Tienen a su cargo la producción y secreción de la saliva, la cual humedece y protege la mucosa bucal. La saliva ejerce además acciones anticariogénicas e inmunológicas, y participa en la digestión de los alimentos y en la fonación. Las glándulas salivales se clasifican, de acuerdo a su tamaño e importancia funcional, en glándulas salivales mayores y menores. ⁽⁴⁴⁾

Las glándulas salivales principales o mayores son las más voluminosas y constituyen verdaderos órganos secretores. Se trata de tres pares de glándulas localizadas fuera de la cavidad oral, que desembocan a ella por medio de sus conductos principales. Se denominan respectivamente: parótidas, submaxilares o submandibulares y sublinguales.

Las glándulas salivales menores, secundarias o accesorias se encuentran distribuidas en la mucosa y submucosa de los órganos del sistema bucal. Se designan de acuerdo a su ubicación como: labiales, genianas, palatinas y linguales. Son glándulas pequeñas y muy numerosas, se estima que el ser humano posee una cantidad de 450 a 800, todas localizadas muy próximas a la superficie interna de la boca, a la que están conectadas por cortos conductos.

Estructura Histológica General de las Glándulas Salivales.

Parenquima glandular:

Adenómeros: Los adenómeros o acinos son agrupaciones de células secretoras de aspecto piramidal, las cuales vierten su secreción por su cara apical a la luz central del acino. A partir de cada acino se origina un conducto, cuya pared está formada por células epiteliales de revestimiento y cuya luz es continuación de la luz del acino. Existen tres variedades de acinos, de acuerdo con su organización y con el tipo de secreción de sus células: acinos serosos, mucosos y mixtos.

Los acinos serosos son pequeños y esferoidales, están constituidos por células serosas, las cuales poseen la estructura típica de las células que sintetizan, almacenan y secretan proteínas. Los acinos mucosos son más voluminosos que los serosos, y su forma frecuentemente es más tubular. Sus células, globosas, están cargadas de grandes vesículas que contienen mucinógeno. Los acinos mixtos están conformados por un acino mucoso provisto de uno o más casquetes de células serosas.

De acuerdo al predominio de uno u otro tipo de acinos en la composición de las diferentes glándulas salivales, tenemos las serosas puras cuando están constituidas en su integridad por acinos de tipo seroso, como en el caso de las parótidas y las glándulas linguales de Von Ebner. Las mucosas cuando predominan los acinos de este tipo. Mixtas cuando exhiben en diferente proporción acinos serosos, mucosos y mixtos. Las glándulas mixtas son las más abundantes en el organismo humano.

Sistema Ductal.

En las glándulas salivales mayores cada lobulillo está formado por una cantidad de acinos, cuyos conductos excretores van uniéndose progresivamente hasta originar un conducto de mayor calibre, que al fin sale del lobulillo. Los conductos que se ubican dentro del lobulillos son denominados intralobulillares, y de ellos hay dos categorías: los conductos intercalares y los conductos estriados. A su vez, los conductos que corren por los tabiques de tejido conectivo ya fuera del lobulillo son denominados conductos excretores terminales o colectores. En las glándulas salivales menores o accesorias, la subdivisión en lobulillos no siempre es completa distinguiéndose, en general, conductos intra y extralobulillares.

Estroma glandular.

El parénquima glandular está inmerso en un tejido conectivo que, generalmente, lo divide, sostiene y encapsula. Este tejido conectivo recibe la denominación de estroma y a través de él se lleva a cabo la irrigación y la inervación de las glándulas salivales.⁽⁴⁴⁾

En las glándulas parótidas y submaxilares, la cápsula de tejido conectivo denso está bien desarrollada, en cambio en las sublinguales es muy delgada. De la cápsula surgen tabiques que delimitan los lobulillos y lóbulos del parénquima. En las glándulas salivales menores, el tejido conectivo glandular que se encuentra entre los grupos de acinos o alrededor de los conductos, se confunde imperceptiblemente con el tejido conectivo circundante y no hay una verdadera cápsula.

Estructura Histológica de las Glándulas Salivales Menores.

Son pequeñas unidades formadas por grupos de acinos, que se encuentran en la mucosa o submucosa de los diferentes órganos de la cavidad bucal, con la única excepción de las encías y la parte anterior y media del paladar duro. Las glándulas salivales menores están rodeadas por un tejido conectivo que nunca llega a constituir una verdadera cápsula. Algunas de ellas se encuentran distribuidas, sin embargo, entre haces de fibras musculares, como por ejemplo las glándulas linguales. En algunas unidades glandulares se observa una subdivisión en lobulillos. El sistema ductal es rudimentario, y no siempre se identifican conductos intercalares o estriados. Los conductos excretores son relativamente cortos. ⁽⁴⁴⁾

Las glándulas salivales menores constituyen un modelo biológico de gran importancia para el diagnóstico clínico, ya que se ha demostrado que estas estructuras se afectan al igual que las glándulas mayores por la acción de drogas, malnutrición, enfermedades metabólicas, consumo crónico de alcohol, etc. Además la biopsia de glándulas salivales menores es más sencilla y de menor riesgo que de las glándulas mayores. Se utiliza generalmente la biopsia de glándulas labiales o palatinas, debido a su accesibilidad.

Glándulas Labiales.

Están constituidas por numerosos acúmulos acinares, cada uno provisto de pequeños y cortos cordones excretores que se abren en la cara interna de los labios. La presencia de estas glándulas le confiere un aspecto granular a la superficie de la mucosa labial.

Las unidades glandulares mucosas o mixtas se alojan en la mucosa labial, aunque algunas de ellas pueden estar dispersas en el músculo orbicular. En estos casos, los conductos excretores deben pasar entre las fibras musculares, para llegar a la mucosa del vestíbulo bucal. En las glándulas se diferencian conductos intercalares de diferente longitud y conductos estriados que presentan pocas células con estriaciones basales. En personas adultas se ha observado una gran variación individual en cuanto a la cantidad de glándulas salivales labiales por área y también en cuanto a la cantidad de saliva que produce cada unidad, pero, en general, se acepta que la ubicación estratégica de estas glándulas les permite proteger los dientes de la acción nociva de las bacterias. La secreción que producen limpia las caras labiales de los dientes anteriores, cuyas caras linguales son limpiadas a su vez por las glándulas linguales anteriores. Además, si bien las glándulas labiales aportan sólo una fracción muy pequeña del volumen total de saliva, esa contribución es fundamental, ya que proveen más de un tercio de la IgA que existen en la misma. ⁽⁴⁴⁾

2.2.7. Definición de términos

Enfermedad Infecciosa Crónica: Es la reacción del organismo ante la invasión de un agente infeccioso, que origina lesiones anatómicas y funcionales.

Enfermedad Inflamatoria Crónica: Es la respuesta característica de los tejidos frente a las agresiones. Siempre que se lesiona un tejido, en el sitio de la agresión se produce una serie de acontecimientos que tienden a destruir o limitar la propagación del

agente nocivo. Se produce en un tiempo prolongado.

Tuberculosis: La tuberculosis es una enfermedad contagiosa aguda o crónica causada por el *Mycobacterium tuberculosis* y caracterizada anatomopatológicamente por infiltración inflamatoria, caseificación, formación de tubérculos y fibrosis.

Tuberculosis Multidrogorresistente: Es el paciente que presenta tuberculosis ocasionada por bacilos multidrogorresistentes. Ocurre en una importante proporción de pacientes con resistencia secundaria.

Amiloidosis Secundaria: Entidad patológica relacionada con el depósito de fibras de amiloide del tipo AA, que está asociada con procesos infecciosos e inflamatorios crónicos.

Amiloidosis: Es un grupo heterogéneo de desórdenes, caracterizados por el depósito extracelular de una sustancia fibrilar anormal, llamada amiloide.

Biopsia: Es la extirpación y obtención de tejido vivo con fines de diagnóstico.

Glándulas salivales labiales: Son aquellas glándulas que están constituidas por numerosos acúmulos acinares, cada uno provisto de pequeños y cortos cordones excretores que se abren en la cara interna de los labios.

2.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.3.1 Área problema

La amiloidosis se define como una enfermedad producto de la infiltración de diversos órganos, por la proteína fibrilar amiloide. Esta sustancia amiloide se deposita entre las células de distintos tejidos y órganos, en una amplia variedad de situaciones clínicas.⁽¹⁾ La sustancia amiloide constituye un material amorfo e insoluble que se tiñe de rosado y se halla depositado entre las células; los órganos afectados son pálidos y han aumentado de tamaño adquiriendo consistencia de goma dura. A medida que el estado empeora, los depósitos se incrementan al extremo que las células atrapadas se atrofian y mueren. Cuando la pérdida es excesiva y se reduce mucho el aporte sanguíneo de un órgano, su función se compromete. En consecuencia, en pacientes con amiloidosis avanzada no es infrecuente la insuficiencia renal o cardíaca.⁽⁴⁸⁾ La amiloidosis secundaria está relacionada con enfermedades crónicas (infecciosas e inflamatorias), perturbaciones de las reacciones inmunes y autoinmunes, degradación excesiva y consunción de los tejidos, y ciertas neoplasias (1,5), entre estos estados patológicos figura la tuberculosis. El diagnóstico definitivo de amiloidosis secundaria se establece demostrando la presencia de depósitos de amiloide en los diferentes tejidos tales como: riñón, hígado, mucosa rectal, tejido adiposo, piel, tejido gingival y glándula salival labial.⁽⁵⁴⁾

Las glándulas salivales menores constituyen un modelo biológico de gran importancia para el diagnóstico clínico, ya que se ha demostrado que estas estructuras se

afectan al igual que las glándulas mayores por la acción de drogas, malnutrición, enfermedades metabólicas, consumo crónico de alcohol, etc. Además la biopsia de glándulas salivales menores es más sencilla y de menor riesgo que de las glándulas mayores. Se utiliza generalmente la biopsia de glándulas labiales o palatinas, debido a su accesibilidad.

2.3.2 Delimitación del Problema.

El tipo de amiloidosis más frecuente es el secundario, que se relacionan con pacientes que padecen enfermedades infecciosas crónicas, tales como tuberculosis, osteomielitis crónica, espondilitis anquilosante. La tuberculosis es probablemente la más importante enfermedad infecciosa crónica asociada al depósito de amiloide, que da lugar a cuadros de amiloidosis renal ^(24,34), además por ser una enfermedad crónica, presenta características anatomopatológicas en la mucosa bucal, dentro de las cuales están las glándulas salivales labiales.

El diagnóstico de amiloidosis sistémica secundaria es ocasionalmente sospechada sobre las bases clínicas y es más frecuentemente considerada cuando una condición asociada, tales como una enfermedad infecciosa e inflamatoria crónica está presente. El diagnóstico definitivo de Amiloidosis sistémica secundaria se establece cuando se demuestra la presencia de la proteína anómala amiloide, mediante el uso de sustancias especiales como el rojo de congo, cristal violeta o tioflavina T, en los tejidos obtenidos por biopsia de los órganos involucrados. ⁽⁸⁾

El estudio se realizó en el hospital nacional Sergio Bernales, durante los meses de enero a abril del 2005.

2.3.3. Formulación del Problema.

Teniendo en cuenta la afinidad de la sustancia amiloide por las glándulas salivales labiales de los pacientes con amiloidosis, en el presente estudio se plantea ¿Se hallará amiloidosis secundaria y características anatomopatológicas en las glándulas salivales labiales, de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente ?

2.4. Justificación del Problema

En el manejo de los pacientes con enfermedades infecciosas e inflamatorias crónicas, la presencia de amiloidosis es un complicación grave e importante que se tiene que tener en cuenta en el manejo de la enfermedad subyacente, ya que puede ser una causa directa de muerte.

El diagnostico oportuno de amiloidosis mediante la biopsia de glándulas salivales labiales beneficiara al paciente porque se podrá prevenir una insuficiencia renal o cardiaca. Tradicionalmente se utiliza la biopsia renal para diagnosticar amiloidosis

sistémica secundaria, pero al ser un procedimiento invasivo produce malestar, cierto riesgo de infección y hemorragia en los pacientes. Además la técnica reviste cierto grado de complejidad. El beneficio de una biopsia no invasiva (glándulas salival labial) resulta en presentar menor riesgo a la infección y a las hemorragias, además de la sencillez y seguridad de la técnica y ser de menor costo.

Se han efectuado estudios anteriores (5, 24) en pacientes cuyo diagnóstico de amiloidosis estaba ya plenamente establecido. El presente estudio tiene una originalidad en el sentido que es realizado en pacientes cuyo diagnóstico de amiloidosis secundaria no está plenamente establecido, y se quiere contribuir con el diagnóstico oportuno y ver las características anatomopatológicas en las glándulas salivales labiales de los pacientes con tuberculosis multidrogorresistente.

Tradicionalmente la tuberculosis ha sido señalada como la enfermedad más comúnmente responsable de amiloidosis. La tuberculosis constituye un problema de salud pública en el Perú, y en el mundo; aproximadamente un tercio de la población mundial está actualmente infectado por el bacilo tuberculoso. La alta frecuencia e incidencia de tuberculosis en el Perú (en el año 1999 se registró una incidencia de 97 nuevos casos por cada 100 mil habitantes) y en otros países en vías de desarrollo indican que la amiloidosis asociada a esta enfermedad es de gran importancia clínica y por lo tanto será de gran utilidad disponer de un método simple y seguro que permita establecer el diagnóstico definitivo de amiloidosis. (24)

2.5 OBJETIVOS

2.5.1 Objetivo General.

Identificar la amiloidosis secundaria y las características anatomopatológicas en glándulas salivales labiales, de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente.

2.5.2 Objetivo Específico.

a. Identificar la amiloidosis secundaria en las glándulas salivales labiales, de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente.

b. Identificar las características anatomopatológicas en glándulas salivales labiales, de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente.

c. Clasificar a los pacientes con tuberculosis multidrogorresistente según edad, presentar edad y características anatomopatológicas.

d. Clasificar a los pacientes con tuberculosis multidrogorresistente según género, presentar género y características anatomopatológicas.

e. Clasificar a los pacientes con tuberculosis multidrogorresistente según tiempo de tratamiento, presentar tiempo de tratamiento y características anatomopatológicas.

f. Clasificar a los pacientes con tuberculosis multidrogorresistente según tipo de tratamiento, presentar tipo de tratamiento y características anatomopatológicas.

2.6. HIPÓTESIS.

El paciente con tuberculosis multidrogorresistente presenta amiloidosis secundaria y características anatomopatológicas en las glándulas salivales labiales.

2.7 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

V1= amiloidosis secundaria

V2= características anatomopatológicas

2.7.3 Variables de Control

Edad y Género: Ésta variable se obtuvo de la historia clínica y expresada para la edad en años, para el género: Femenino(F) y Masculino(M).

Tiempo de Tratamiento: Expresada en meses, obtenida de la historia médica.

Tipo de tratamiento: Estandarizado o individualizado, obtenido de la historia.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Amiloidosis secundaria y las características anatomopatológicas en las glándulas salivales labiales, de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente

VARIABLE	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA	CATEGORIA
Amiloidosis Secundaria	Presencia de amiloide	Con hematoxilina-eosina: presencia de sustancia homogénea y amorfa de color rosado	Nominal	+ -
		Con rojo de congo: presencia de sustancia homogénea de color rojo	Nominal	+ -
	--			SI NO
Características Anatomopatológicas		Alteraciones en estructura de glándula salival labial	Nominal	Congestión vascular
				Hemorragia intersticial
				Hiperplasia epitelial ductal
				Sialodentitis crónica
				Hemorragia periglandular
				Sin alteraciones
Edad	--	H. C.	Intervalo	15-24 años
				25-33 años
				34-42 años
				43-51 años
				52-60 años
				61-69 años
Sexo	--	H. C.	Nominal	Femenino
				Masculino
Tiempo de Tratamiento	--	H. C.	Intervalo	1-11 meses
				12-21 meses
				22-31 meses
Tipo de Tratamiento	--	H. C.	Nominal	Estandarizado
				Individualizado

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Tipo de Investigación.

Descriptivo: La información recolectada estuvo referida a la descripción de la presencia o ausencia de amiloide en biopsias de glándulas salivales labiales de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente.

Transversal: Según su relación con el tiempo la investigación se realizó luego de la ocurrencia y secuelas de las enfermedades en estudio. Haciendo un corte en el tiempo y recolectando los datos en una sola oportunidad.

Retroprospectivo: La recolección de datos se tomó de las historias clínicas y también después de la planificación de la investigación.

3.2. Población y Muestra.

3.2.1 Población: La población o universo estuvo constituido por los pacientes que acuden a atenderse al hospital Sergio E. Bernal en la especialidad de neumología. Se considerará paciente joven entre 15 y 24 años, paciente adulto entre 25 y 65 años.

3.2.2 Muestra: La muestra estuvo constituido por 29 pacientes jóvenes y adultos de género masculino y femenino, que presentaron tuberculosis multidrogorresistente, del programa de control de tuberculosis, del hospital Sergio E. Bernales. Las edades estuvieron distribuidas en grupos de:

15 –24 años	25-34 años	35-44 años	45 –54 años	55 –64 años	65 + años
-------------	------------	------------	-------------	-------------	-----------

Unidad de análisis: Biopsias de tejidos de glándulas salivales labiales.

Unidad de Muestreo: Pacientes con tuberculosis multidrogorresistente.

3.2.3 Tamaño de la muestra :

La muestra estuvo constituida por 29 pacientes del programa de control de tuberculosis, del hospital Nacional Sergio Bernales, pertenecientes a diferentes distritos del cono norte de Lima; los cuales era considerados como pacientes referidos de sus centros de salud. Se tomó la muestra de forma no probabilística y por conveniencia.

3.2.4. Selección de muestra

Criterios de Inclusión

a. Las biopsias de glándulas salivales labiales se obtuvieron de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar multidrogorresistente.

b. Las biopsias de glándulas salivales labiales se obtuvieron aleatoriamente de pacientes con género (M y F) y edad entre los 15 a 65 años o más.

Criterios de Exclusión :

a. Los pacientes con diagnóstico médico de tuberculosis (con esquema de tratamiento uno)

b. Pacientes con evidencia clínica de depósitos de amiloide en la mucosa oral, no asociada a enfermedad infecciosa o inflamatoria crónica.

c. Pacientes que además de tuberculosis presentaban antecedentes familiares de mieloma múltiple.

d. Pacientes con diagnóstico médico de Mieloma múltiple.

3.3. Materiales

Las muestras fueron tomadas en el consultorio externo del servicio de cirugía de cabeza y cuello.

Equipos e instrumental Operatorios:

-Campos de cirugía esteril

-Mascarilla de bioseguridad.

-Uniforme de cirugía.

-Guantes Qx.

-Instrumental: Jeringa, mango de bisturí, pinzas de disección, tijeras, y portaguas.

-Materiales operatorios: anestesia dental, hoka de bisturí N° 15, hilo de sutura 4/0 -N° 20 T.C, gasas esterilizadas.

-Materiales postoperatorios: frascos estériles con formol diluido al 10%, antiséptico bucal, vasos descartable.

Materiales de laboratorio: láminas portaobjetos, colorantes H-E, rojo de Congo.

Recursos humanos: un cirujano de cabeza y cuello, un asistente.

Otros: cámara fotográfica, folletos educativos.

3.4. Método

3.4.1. Procedimiento y Técnica

a. Fase preliminar:

Aprobación del proyecto: Se hicieron las gestiones ante la dirección del hospital Sergio Bernales, contando con su aprobación para la ejecución del proyecto, tomó 4 meses para su aprobación.

Historias clínicas: Se hicieron en el servicio de control de tuberculosis del hospital Sergio Bernales.

Consentimiento del paciente: Se le explicó a cada paciente los beneficios del estudio y se le hizo firmar y poner su huella digital.

b Fase propiamente dicha:

Las biopsias de tejido labial se realizaron utilizando anestesia dental (clorhidrato de xilocaína al 2 %). Después de obtener anestesia de la mucosa labial por espesamiento frente al canino inferior, se procedió a realizar una espesamiento de 10 mm de espesamiento en sentido pósterior anterior, espesamiento mediante eversión del labio se expondrá de 3 a 5 glándulas menores, las cuales fueron removidas con tijeras de disección. La herida fue cerrada con dos puntos de sutura, que fueron retiradas después de 4 días. Además se les proporcionó en un vaso descartable una medida de antiséptico bucal⁽²⁴⁾.

MUCOSA LABIAL

INCISIÓN DE MUCOSA LABIAL

EXPOSICIÓN DE ACINO LABIAL

SUTURA

Consultar en formato impreso

c. Fase de procesamiento

Las muestras fueron fijadas en formol al 10%, luego se aplicó el procedimiento de

rutina hasta su inclusión en parafina, efectuado por el laboratorio de patología del Hospital Santa Rosa. De cada espécimen se obtuvieron 2 láminas con secciones de 5 micras de espesor las cuales fueron teñidas con hematoxilina y eosina (H-E) y rojo de Congo.

Todas las muestras fueron examinadas primero en las secciones teñidas con hematoxilina y eosina con la intención de detectar cambios morfológicos que sugieran la presencia de amiloide en esta coloración de rutina; luego se estudiarán las secciones teñidas con rojo de congo.

IV. RESULTADOS

Se tomaron 29 biopsias de glándulas salivales labiales en pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis multidrogorresistente (TBC- MDR). En cada uno de los pacientes se hizo un estudio anatomopatólogico empleando las coloraciones Hematoxilina- eosina y rojo de Congo.

Sexo: De los 29 pacientes 18 (62.1%) fueron varones y 11 (37.9%) fueron mujeres.

Edad: El rango de edad fue 15 a 69 años, con una media de 31.4. La mayoría de los pacientes pertenecían al rango de 24 a 33 años, teniendo una frecuencia de 10 (34.4%) casos

Tiempo de Tratamiento: El rango de tiempo de tratamiento fue de 1 a 31 meses, con una media de 10.34. Se encontró 16 (55%) casos que pertenecían al rango de tratamiento de 1 a 11 meses, 11 (38%) casos pertenecían al rango de 11 a 21 meses y 2 (7%) casos entre 21 a 31 meses de tratamiento.

Tipo de tratamiento: De los 29 pacientes 8 (27.6%) estaban con tratamiento estandarizado y 21 (72.4%) casos estaban con esquema de tratamiento individualizado.

SEXO

EDAD

Media: 31, 34

TIEMPO DE TRATAMIENTO

Media = 10.34

TIPO DE TRATAMIENTO

Consultar en formato impreso

Amiloidosis secundaria y características anatomopatológicas de Glándulas Salivales Labiales de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente.

En total se estudiaron 29 biopsias de glándulas salivales labiales, resultando negativas (ausencia de amiloide) en el 100% de casos. En todas las secciones teñidas con hematoxilina-eosina estudiadas, no se notaron cambios que sugirieran depósitos de amiloide, que fue confirmado cuando se examinaron las secciones coloreadas con rojo de Congo.

Característica anatomopatológicas: De las 29 biopsias labiales, 4 (13%) casos presentaban congestión vascular; 9 (31%) casos presentaban hemorragia intersticial, 3 (10,3%) presentaban hemorragia periglandular; 4 (13,8%) casos tenían hiperplasia epitelial ductal, 1 (3.4%) caso presentaba sialoadenitis crónica y 8 (3.4 %) no presentaban alteraciones.

Característica anatomopatológica y Sexo: En el sexo femenino, 3 (27%) casos presentaron hemorragia intersticial; 2 (18.1%) casos presentaron hiperplasia epitelial ductal. En el sexo masculino, 6 (33.3%) casos presentaron hemorragia intersticial, 4 (22.2%) casos: congestión vascular, 2 (11%) casos tenían hiperplasia epitelial ductal, y un caso (0.5%) presentó sialoadenitis crónica.

Característica anatomopatológica y Edad: En el rango de 15 a 24 años, el diagnóstico prevalente fue la congestión vascular y la hemorragia intersticial presentando 2 (22.2%) casos cada uno. En el rango de 24 a 33 años el diagnóstico prevalente fue la hemorragia intersticial 3 (30%) casos y la hiperplasia epitelial ductal 2 (20%) casos; además se presentó un caso de sialoadenitis crónica.

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICA

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICA – SEXO

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICA – EDAD

Consultar en formato impreso

Característica anatomopatológica y Tiempo de Tratamiento: En la congestión vascular se encontraron 2 (50%) casos que pertenecían al rango de 1 a 11 meses de tratamiento y 2 (50%) casos, entre 11 a 21 meses de tratamiento. En la hemorragia intersticial, 5 (55.5 %) casos pertenecían de 1 a 11 meses ; 3 (33.3%) casos estaban de 11 a 21 meses de tratamiento. En la hiperplasia epitelial ductal, 2 (50%) casos pertenecían de 11 a 21 meses de tratamiento. La sialoadenitis crónica pertenecía al rango de 1 a 11 meses de tratamiento.

Característica anatomopatológica y Tipo de Tratamiento: En la congestión vascular se encontraron 4 (100%) casos teniendo esquema de tratamiento individualizado, en la hemorragia intersticial se hallaron 7 (77.7%) casos, que tuvieron esquema de tratamiento individualizado. En la hiperplasia epitelial ductal se encontraron 4 (100%) casos que tenían esquema de tratamiento individualizado. El caso de sialoadenitis crónica se encontró en el paciente con esquema de tratamiento

estandarizado.

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICA – TIEMPO DE TRATAMIENTO

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICA – TIPO DE TRATAMIENTO

HEMORRAGIA INTERSTICIAL(H – E)

GLÁNDULA SALIVAL LABIAL SIN ALTERACIÓN

CONGESTIÓN VASCULAR (H – E)

SIALADENITIS CRÓNICA (H – E)

HEMORRAGIA PERIGLANDULAR E INFLAMACIÓN CRÓNICA (R.C)

HIPERPLASIA EPITELIAL DUCTAL (H – E)

Consultar en formato impreso

V. DISCUSIÓN

La amiloidosis es un enfermedad compleja caracterizada por el depósito extracelular de proteínas fibrilares insolubles en los diferentes tejidos, los cuales pueden ser adquiridos o hereditarios.

El amiloide es una proteína fibrilar constituida por una secuencia de aminoácidos que varía según la enfermedad de fondo. La clasificación de amiloidosis está basada en la naturaleza de las proteínas precursoras del plasma que forman los depósitos de fibrilla. El proceso por el cual, proteínas precursoras producen fibrillas parece ser multifactorial.

Los casos de amiloidosis secundaria se observan cuando las condiciones de un paciente afectado por una enfermedad infecciosa o inflamatoria crónica progresivamente se deterioran. En el manejo de los pacientes con enfermedad infecciosas o inflamatorias crónicas, la presencia de amiloidosis es una complicación grave e importante que se tiene que tener en cuenta en el manejo del paciente. En la tuberculosis multidrogorresistente las manifestaciones bucales son principalmente lesiones ecudarias, no específicas.

En el presente estudio se estudiaron biopsias de glándulas salivales labiales provenientes de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente, donde los 29 casos resultaron con amiloidosis secundaria negativa. En estudios anteriores, Sacsquispe (5) encontró que el 75% de los casos que presentaron amiloidosis tenían tuberculosis. Podemos afirmar que el estudio anterior el diagnóstico de amiloidosis secundaria ya estaba plenamente establecido, por eso se explica el porcentaje encontrado en las muestras de archivo. En el presente estudio, las muestras tomadas pertenecían a

pacientes con tuberculosis MDR que no tenían el diagnóstico plenamente establecido de amiloidosis secundaria; y es ahí la originalidad de este estudio.

Selikof y Robizek (24) encontraron que el 78% de las biopsias gingivales tomadas presentaban amiloidosis, dicho estudio es similar al efectuado por Sacsquispe (%), donde el diagnóstico de amiloidosis secundaria ya estaba plenamente establecido y es por eso la diferencia encontrada en el presente estudio. Podemos afirmar que no todo paciente con tuberculosis multidrogorresistente desarrollarán amiloidosis secundaria, indicando que el sistema inmune juega un rol importante, para el desarrollo de dicha enfermedad.(48)

En cuanto a las características anatomopatológicas de las glándulas salivales labiales de los pacientes con tuberculosis multidrogorresistente la hemorragia intersticial fue el hallazgo histológico con mayor prevalencia, representando el 31% de los casos totales, teniendo relación a lo encontrado en las referencias bibliográficas donde las lesiones secundarias más comunes a tuberculosis están asociados a cuadros hemorrágicos relacionados a una úlcera tuberculosa.(63)

Se apreció hemorragia periglandular en el 10,3% y congestión vascular en el 13,8%. Estas características anatomopatológicas guardan relación a lo encontrado en la literatura asociados a lesiones secundarias en la tuberculosis MDR(63).

Nos llama la atención que el 27,1% de las glándulas salivales labiales no presentaban alteraciones estructurales. Estos resultados guardan relación a lo encontrado por Tabak L (69) que el 100% de sus muestras de glándulas salivales labiales de pacientes con tuberculosis pulmonar, ninguno presentaba alteración estructural; sin embargo en dicho estudio no se especifica si fueron multidrogorresistentes.

Otra características anatomopatológicas encontrada fue la sialadenitis crónica (3,4%), donde se observó un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario, estos hallazgos fueron encontrados también por Sacsquispe.(5) no especificando el porcentaje encontrado. También se encontró hiperplasia epitelial ductal (13,8%) estos bajos porcentajes se relacionan con la literatura, por ser entidades poco frecuentes en las glándulas salivales menores de pacientes con tuberculosis.

En el sexo femenino, la característica anatomopatológica más prevalente fue la hemorragia intersticial (27%) y en el sexo masculino, también fue la hemorragia intersticial (33,3%). Nos llama la atención que en el sexo femenino el 54,5% de las glándulas salivales labiales no tienen alteraciones, guardando relación a lo encontrado por Tabak (69).

El rango de edad que presentó mayores características anatomopatológicas fue de 24 a 33 años (80%) donde la hemorragia intersticial tuvo mayor prevalencia.

La característica anatomopatológica más prevalente en el tiempo de tratamiento ubicado de 1 a 11 meses fue la hemorragia intersticial con 31,2%. En el rango de tratamiento de 12 a 21 meses, la hemorragia intersticial se presentó en el 27,2%. No encontrando una correlación directa entre el tiempo de tratamiento y las características anatomopatológicas presentes en las glándulas salivales labiales.

En el tipo de tratamiento estandarizado, el mayor porcentaje de muestras no

presentaron alteraciones (37,5%). En el tipo de tratamiento individualizado, la hemorragia intersticial fue de mayor prevalencia (33,3%). Esto se explica porque los pacientes con tipo de tratamiento individualizado presentan un cuadro más severo que el estandarizado.

CONCLUSIONES

1. La hemorragia intersticial es la característica anatomopatológica más frecuente en las glándulas salivales labiales de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente..

2 Las características anatomopatológicas de las glándulas salivales labiales de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente es más evidente en el sexo masculino (89,8%).

3. El rango de edad de 24 a 33 años presenta las características anatomopatológicas más frecuentes en las glándulas salivales labiales de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente., destacando la hemorragia intersticial con 30%.

4. El tiempo de tratamiento de 1 a 11 meses presenta las mayores características anatomopatológicas en las glándulas salivales labiales de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente, destacando la hemorragia intersticial con 31,2%.

5. Las características anatomopatológicas en las glándulas salivales labiales se dan en mayor número en pacientes con esquema de tratamiento individualizado.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar, en base a lo estudiado, pruebas de inmunohistoquímica, como la inmunoperoxidasa respecto a la amiloidosis secundaria.

2. Se recomienda hacer un estudio longitudinal en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente, evaluando las características anatomopatológicas al iniciar el tratamiento y al finalizar el mismo.

3. Muchas enfermedades sistémicas no presentan manifestaciones bucales patognomónicas como la tuberculosis multidrogorresistente, por lo cual se recomienda al odontólogo que en todos los pacientes realice su historia clínica general y tomar las medidas de bioseguridad.

4. Se recomienda realizar un estudio para identificar amiloidosis secundaria tomando pacientes con diversas enfermedades infecciosas e inflamatorias crónicas, tales como artritis reumatoide, osteomielitis y tuberculosis MDR.

BIBLIOGRAFÍA

Muñoz G,J. Diagnóstico y seguimiento de la Amiloidosis, Rev. Esp. Reumatol. 1996; 23: 21-25.

Moroni L, Ana y col. Macroglosia y Amiloidosis oculta. Rev. Med. Chile, v130, N° 2, feb 2002.

Gertz MA, Kyle RA Secondary Systemic Amiloidosis: Response and survival in 64 pacientes. Medicine 1991; 70: 246-256.

Almirall, J y col. Amiloidosis sistémica secundaria a pielonefritis xantogranulomatosa. Nefrología. Vol XXI, num 5. 2001

Sacsquispe Contreras: Identificación Inmunohistológica de la sustancia amiloide AA en biopsias de glándulas salivales labiales. TM- UPCH ; 2001.

Stone MJ. Amiloidosis: A final common pathway for protein deposition in tisúes.

Blood 1990; 75(3): 531-545. (1)

Robbins S. Patología estructural y funcional. México: Nueva editorial Interamericana, 1990. (2)

Farreras Rozman. Med. Inter. Tomo I, Edit. Marin S.A 1985; pág 736-742.

Glennner GG. The amyloidosis.En : Stein.Internal Medicine. 3°. Boston: Little Brown and co, 1990. (4)

Muñoz GJ. Diagnóstico y seguimiento de la amiloidosis. Rev Esp Reumatol 1996; 23:21-25.(se repite en 1) (10)

- Global tuberculosis control. World Health Organization Geneva. 2001 pág 108-109.
- Maury CP, Teppo AM. Mechanism of reduced amyloid-A-degrading activity in serum of patients with secondary amyloidosis. *Lancet* 1982; 2: 234. (15)
- Kosaka M, et al. Tetramer Bence Jones protein in the immunoproliferative diseases. Angioimmunoblastic lymphadenopathy, primary amyloidosis, and multiple myeloma. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 639. (16)
- Cohen AS. Amyloidosis, En : *Harrisons. Principles of Internal medicine*, 11°. New York; Mc Graw-Hill Book Co; 1987. (18)
- Kyle RA, Gertz MA, Linke RP. Amyloid localized to tenosynovium at carpal tunnel release. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 250-253. (19)
- Kyle RA, et al. Amyloid localized to tenosynovium at carpal tunnel release. Immunohistochemical identification of amyloid type. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 250-253. (20)
- Fernández-Alonso J et al. Pseudotumoral amyloidosis of I₂-microglobulin origin in the buttock of a patient receiving long term haemodialysis. *J Clin Pathol* 1993; 46: 771-772. (21)
- Kyle R. Primary systemic amyloidosis. *J Int Med* 1992; 232: 523-524. (27)
- Benson MD. Familial amyloidosis. *J Int Med* 1992; 232 : 525-527. (28)
- Westermarck P. Polypeptide hormones in amyloid. *J Int Med* 1992; 232: 529-530. (29)
- Bardin T, et al. Hemodialysis-associated Amyloidosis in chronic hemodialysis patients with carpal tunnel syndrome. *Medicine* 1989; 68:107. (33)
- Yamamoto T, et al: Hepatic failure in a case of multiple myeloma-associated – amyloidosis(kappa- AL). *J Gastroenterol* 1995; 30 (3) : 393-397. (34)
- Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (primary AL, immunoglobulin light chain): the natural history in 80 patients, *Am J Med* 1988; 85:73. (35)
- Delgado Wilson. Valor de la biopsia de glándulas salivales labiales en el diagnóstico de amiloidosis sistémica (Tesis Doctoral) Lima. UPCH; 1991.
- Duston MA, Skinner M, Shirahama T, Cohen AS. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration. Analysis of four years experience. *Am J Med* 1987; 82: 412-14.
- Cohen AS Amyloidosis In. *Harrisons Principles of Internal Medicine*, New York, ed 11. Mc Graw- Hill Book Co. 1987; 1403-07.
- Vargas Machuca R. La tuberculosis un siglo después del descubrimiento del descubrimiento del bacilo de Koch. *Diagnóstico* 1984; 13: 14-19.
- López Marcelo, Fausto. Amiloidosis secundaria. Características clínicas. *Rev. Med Hered.* 10 (2), 1999.
- Glenner G. Amyloid deposits and amyloidosis. *N Engl J Med*, Vol 302, Mar 27-June 1980; Number 13.
- Cieza J; Torres C. Amiloidosis Renal. *Diagnóstico* 1982; 8(6): 288-296.
- Barnechea O; Asenjo E; Valencia V; Hurtado A. Amiloidosis renal. 1996
- Silicani A. *Rev. Med. Hered* 10 (2), 1999 : 43- 44.
- Huapaya Villegas. Identificación del Amiloide AA, por el método de Perganmanato de

- potasio de Wright. Tesis- Bach. 1992.
- Vidal N.L y col. Bases y principios en Reumatología.3ª ed. Lima-Perú, 1993. (pág 45-62)
- Jasin HE: Autoantibody specificities of immune complexes sequestered in articular cartilage of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1985; 28.
- Mac Gregor A: Rheumatoid factors as predictors of rheumatoid arthritis, *J Rheumatol.* 1991; 18: 1280.
- Swezey RL.: Rheumatoid arthritis: the role of the kinder and gentler therapies. *J Rheumatol.* 1990; 17(suppl 25): 8.
- Farreras.: *Medicina Interna. Tomo II, editorial Marín, S.A* 1985 ; pág: 759-766.
- Molinari JA. Y col :Tuberculosis en los 90.Implicaciones comunes para odontología; *Journal Odontologic*, año11-Nº 5-1995/1996, pág 55-66.
- Rodney HF. Y col : The systemic Amyloidosis. *The New England Journal of Medicine*,Vol 337,Number 13, 1997, pág 898-909.
- Accinelli, Roberto : Evaluación del tratamiento de la tuberculosis. *Diagnóstico*.Vol 37, Num 6- Nov-Dic-1998, pág 325-326.
- MINSA: Programa Nacional de Control de Enfermedades Transmisibles- Control de la Tuberculosis. 2001, pág: 21- 84.
- Gómez de Ferraris y col: *Histología y Embriología bucodental. Edit. Méd. Panam*, 1999; pág : 125- 155.
45. M. A. Lynch: *Medicina Bucal de Burket. Edit Interamericana*, 1986; pág: 104-107.
- Bladé, Joan: *Avances en el diagnóstico y tratamiento de la Amiloidosis primaria. IDIBAPS*, 2001
- www.viatusalud.com/documento.asp
- Kissane, John M.D., *Patología*, 1985. Ed. Mosby.
- Kisilevsky R. Proteoglycans, glycosaminoglycans, amyloid-enhancing factor, and amyloid deposition. *J Int Med* 1992; 232: 515-516.
- Hawkins PN y Col. Evaluation of Systemic Amyloidosis by scintigraphy. *N Eng J Med* 1990; 323:508-513.
- Falk R. The systemic Amyloidosis. *N Engl J Med.* 1997, 33:898-909
- Suzuki Ch. y Col. Scintigraphy Amyloidosis. *J Gastroenterol* 1997; 32:78-82
- Baveroff J. y Col. *Techniques. 3 Ed.* 1992.
- Chomette G Interet de la biopsie des glandes salivaires accessoires labiales pour le diagnostic de Amylose. *Rev stomatol maxillofac* 1992; 93 (1): 54-57
- Duston MA aspiration of Amyloidosis. *Arth Rheum* 1989: 32:82-85.
- Fujimara y Col. 1980 identification and classification of amyloid. *Lab inv.* 13(4):358-364
- Hawkins et al. Serum Amyloid P component. *Arth Rheum* 1993; 36(6): 842-851
- Hachulla E y Col. Labial Salivary gland biopsy. *Arth Rheum* 1993; 36(5): 691-697
- Wright, JR. y Col Potassium Permanganate Reaction. *Lab inves* 36(3): 274-281; 1997.

- Gertz MA y Col. Amyloidosis. Semin Arth Rheum. 1994; 24: 124-128
- Livneh y col. Colchicine in the treatment of AA an AL Amyloidosis. Semin Arth Rheum. 1993; 23:206-214.
- Berglund K. Results principles Renal AA - Amyloidosis. J. Rheum. 1993; 20: 2051-2057.
- Gutierrez Tapia, Rocío. Paciente con Tuberculosis Pulmonar Multiresistente y sus implicancias estomatológicas: Caso Clínico. Tesis Bachiller. UNMSM 1997.
- Balcells A. La Clínica y el Laboratorio. Salvat Editores. Décima Quinta Edición. México. 1990
- Shafer W. Levy B. Tratado de Patología bucal. Edit. Intramericana. 4ta Edición. México. 1986.
- Nevile K. et al. The Tirad Epidemic – Multidrug – Resistant. Chest 105(1): 45-47. USA. January 1994.
- Farga V; Tuberculosis. Edit. Mediterráneo. 2da Edición. Chile. 1996
- Lujan Walter y Col. Factores de riesgo asociados a depresión en pacientes con artritis reumatoide. Rev. Perú. Reum, Vol 9, N°1, 2003, pág 31-41
- Tabak L, y col. The value biopsy in the differentiaton of sarcoidosis from tuberculosis. Sarcoidosis. Vasc Diffuse lung Dis. 2001 jun; 18(2): 191-5.
- Stevens Alan; Anatomía patológica. Edit Mosby. I edición. España. 1996.

ANEXOS

FICHA DE EXAMEN ANATOMOPATOLÓGICO

NOMBRE:.....

EDAD:.....

SEXO.....

HOSPITAL:.....

SERVICIO:.....

H.C:.....

Naturaleza de la muestra:

.....

Tejido u órgano extraído:

.....

Fecha de toma de muestra:

.....

Tiempo de enfermedad :.....Hora:.....

.....

.....

Hallazgos operativos:

.....
.....

Diagnóstico Clínico

Amiloidosis:

SI:.....

NO:.....

1. Congestión vascular
2. Hemorragia intersticial
3. Hemorragia periglandular
- 4 Hiperplasia epitelial
5. Sialadenitis crónica
6. Sin alternaciones

FICHA CLÍNICA N°...

Nombre:.....Edad:.....

Sexo:.....Peso:.....

Procedencia:.....H.C:.....

Enfermedad actual:.....

Tratamiento Previos:

Tratamiento actual:

Resultado:.....

.....

Observaciones:.....

.....

FICHA CLÍNICA N°...

Nombre:.....Edad:.....

Sexo:.....Peso:.....

Procedencia:.....H.C:.....

Enfermedad actual:.....

Tratamiento Previos:

Tratamiento actual:

Resultado:.....

.....

Observaciones:.....

.....

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,..... acepto

participar en esta investigación, sobre la. identificación de la amiloidosis secundaria y las características anatomopatológicas en glándulas salivales labiales.

a. Tengo conocimiento que en dicho estudio se realizará una incisión de 5, mm. de longitud en el labio inferior, que luego será cerrada con dos puntos de sutura y serán retiradas después de 04 días,

b. Tengo conocimiento que dicho procedimiento no implica ningún tipo de riesgo.

c. Tengo conocimiento que seré informado del resultado de la muestra, luego se me indicará el tratamiento y las sugerencias respectivas para resolver mi problema.

d. No percibiré ningún beneficio económico.

En virtud de lo expuesto, firmo el presente documento

Firma del Paciente

Huella digital

Fecha:.....

Investigador principal: Oscar Reiter Soto Chávez

Dirección: Calle 22 N° 189 Urb. Tupac Amaru - Independencia

Teléfono: 526-7184

Correo Electrónico: oscarreiter@mixmap.com