

TUBERCULOSIS Y DIABETES

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE SU INCIDENCIA Y SU EVOLUCIÓN CONJUNTA

Dr. Salvador ZUBIRAN

(Revista Mexicana de Tuberculosis y Enfermedades del aparato Respiratorio.)

El problema de la tuberculosis y la diabetes ha preocupado a numerosos investigadores y ha dado lugar a múltiples trabajos en Europa y en Norteamérica, tanto de orden estadístico para establecer la incidencia de esta asociación patológica, como de orden clínico para conocer las peculiaridades y matices que cada uno de estos padecimientos adquiere cuando se encuentran conjuntamente establecidos en el organismo humano, y, en fin, de orden biológico y experimental, para adentrarse en los intrincados problemas del metabolismo y determinar así las modificaciones que sufren los ya alterados procesos metabólicos del diabético, a causa del proceso tuberculoso que se añade, y cómo la vida del bacilo tuberculoso encuentra circunstancias especiales y adecuadas para su mejor desarrollo en el organismo del diabético.

También tienen mucha importancia los estudios realizados acerca de la evolución de los dos padecimientos a través de los años y en las diferentes partes del Mundo, y que hablan además de las causas que han determinado esa evolución. La incidencia de las dos enfermedades en el mundo, pero muy especialmente en los países cultos y de avanzada civilización, sigue curvas diametralmente opuestas que cada día se separan más. En efecto, la mortalidad por la tuberculosis viene decreciendo lenta pero continuamente en todos los países, a medida que en ellos progresa y mejora su cultura, su civilización, su higiene y principalmente su capacidad económica. A la vez y como resultante de las mismas causas, la morbilidad y la mortalidad por la diabetes aumentan lenta y progresivamente; consideraciones que tiempo atrás hicieron formular a Dublín la profecía de que cuando los pueblos hubieran adquirido un alto grado de cultura y civilización, la mortalidad por la diabetes sobrepasaría a la ocasionada por la tuberculosis; profecía que convirtió a aquella enfermedad en un motivo de honda preocupación, hasta concluir que se requería emprender enérgicas campañas de lucha decidida para evitarla, como se ha hecho con la tuberculosis.

La profecía de Dublin ya es realidad. En 5 Estados de la Unión Americana, según las estadísticas de 1938 señaladas por Joslín, las muertes ocasionadas por la diabetes fueron en mayor número que las causadas por la tuberculosis y en el Estado de

.Massachussets, en 1939, se registró el mismo hecho: 1.505 defunciones por tuberculosis y 3*506 por diabetes.

Un elemento para medir el grado de civilización, de cultura y de higiene de un pueblo, viene a constituirlo, pues, el estudio comparativo de las curvas de incidencia y mortalidad de estas dos graves plagas sociales,, siendo doloroso hacer tal estudio cuando se trata de países como el nuestro, del cual su atraso y su pobreza se revelan en las estadísticas de mortalidad por ambos padecimientos. En 1941 se registraron en la República 807 muertes ocasionadas por la diabetes y 11,183 por la tuberculosis, y en 1942, 691 por diabetes y 11,336 por tuberculosis, según datos proporcionados por la Dirección de Estadística Nacional. Las cifras no pueden ser más desconsoladoras. No sólo hay una enorme desproporción entre una y otra, sino que de un año a otro se observa un aumento en la mortalidad por la tuberculosis.

Por lo general, la incidencia de la tuberculosis en la diabetes oscila entre el 1 y 2 por ciento. Como era de esperarse, la baja incidencia de la diabetes en nuestro medio determina que se encuentren muy raros casos de diabetes en los tuberculosos que ingresan a nuestros hospitales. Así, en el año de 1942 se registraron en el Hospital General 402 casos de tuberculosis y sólo 1 caso de diabetes benigna, o sea el 025 por ciento; en el mismo año se registraron 25 enfermos diabéticos y únicamente un caso de tuberculosis, que es el mismo señalado anteriormente. En el Sanatorio de Tuberculosos de Huipulco ingresaron en los años de 1941 y 1942, 759 enfermos tuberculosos y de éstos sólo dos diabéticos, o sea el 0.20 por ciento.

Como consecuencia de la intervención de los dos padecimientos, tanto la tuberculosis como la diabetes adquieren modalidades clínicas y anatomopatológicas especiales, que es importante - analizar. En primer lugar, la tuberculosis es siempre grave, y puede decirse de una manera general que sigue un curso progresivo hasta ocasionar la muerte en un lapso excepcionalmente mayor de 3 años.

Habitualmente la tuberculosis se instala en el diabético en forma insidiosa; no es raro encontrar con sorpresa lesiones pulmonares avanzados, en quienes por su apariencia física y por su escasa sintomatología nunca se hubiera podido sospechar lesiones de tal magnitud.

Generalizando, puede decirse que la lesión tuberculosa del diabético es de tipo exudativo y caseoso y aún se ha pretendido dar una explicación biológica a la tendencia caseificante de las lesiones tuberculosas, del diabético en el sentido de que es la consecuencia de la perturbación profunda que existe en el metabolismo de los lípidos, la que será motivo de algunas consideraciones más adelante. La caseificación, dice Joslín, traduce una coagulación de las proteínas tisulares asociada a un depósito de considerables can-

tidades de lípidos, hechos que viene a sumarse a los que se producen en el diabético en otras partes de la economía, el hígado, las arterias, el riñón.

Muchas investigaciones se han realizado para averiguar el **por** qué de la mayor incidencia de la tuberculosis en la diabetes y el por qué de la mayor virulencia y por tanto de mayor gravedad de las lesiones tuberculosas en la diabetes. A este respecto, cabe señalar los importantes trabajos de Long realizados sobre las características metabólicas y de cultivo del bacilo tuberculoso, que en cierta forma pueden explicar la susceptibilidad del diabético en la tuberculosis y que Joslín analiza en su **libro. El bacilo tuberculoso** toma su nitrógeno de los aminoácidos que artificialmente pueden serle proporcionados en los medios de cultivo; en el organismo diabético, donde existe una profunda alteración del metabolismo proteico, con destrucción de las proteínas de los tejidos de las masas musculares; y se registran grandes pérdidas de peso especialmente durante la acidosis y el coma, el bacilo tuberculoso encontraría por estas razones elementos en mayor abundancia para **su** mejor desarrollo y propagación; por otra parte, el carbono sólo lo toma el mismo bacilo de glicerol que en organismo humano se localiza principalmente combinado a los ácidos grasos.

Ahora bien, en la diabetes existen substanciales perturbaciones del metabolismo lípido, de tal magnitud, que según los actuales conceptos fijados sobre esta enfermedad, se han llegado a considerar las alteraciones metabólicas de los lípidos como **los** más importantes, como las que en forma más decisiva y fundamental participan en la fisiopatología del padecimiento. Las bruscas y considerables bajas de peso que desintegran todas las reservas **grasosas** de la economía y las perturbaciones de metabolismo lípido, han hecho suponer, sin que la hipótesis esté confirmada, que en esas condiciones se liberan cantidades anormales de glicerol, que constituirían importantes aportaciones nutritivas para el bacilo tuberculoso; hipótesis que encuentran un apoyo clínico, por la frecuencia con que se observa la, iniciación de la tuberculosis después de la acidosis o el coma diabético y luego de las brucas caídas de peso, que han obligado a Joslín a decir enfáticamente: "Mucho cuidado con el enflaquecimiento rápido de los diabéticos."

La diabetes, a su vez, toma aspectos y modalidades clínicas, especiales, como consecuencia de su asociación patológica con la tuberculosis. En los casos que he podido observar y seguir, he notado siempre una evolución semejante. Desde luego, una acentuación de las manifestaciones **atribuibles** a la diabetes (se eleva la glicemia, se acentúa el adelgazamiento, surgen el cansancio y la fatiga fácil) manifestaciones que requieren mayor cantidad de **insulina** que la que el enfermo necesitara antes de la iniciación de la tuberculosis; el mayor cuidado que el enfermo pone en estas condiciones para curarse, siguiendo estrictamente la dieta y aplicándose rigurosamente la insulina, hace que **pronto** mejore, suba de

peso y exprese un bienestar mayor, pero esta mejoría clínica no es acompañada por paralela mejoría radiológica; a través del tiempo y a medida que las lesiones de tuberculosis pulmonar progresan y las condiciones físicas del enfermo son peores, se observa una paradójica mejoría de la diabetes; la glicemia se hace menos acentuada y las cantidades de insulina que requiere el enfermo son cada vez menores, no siendo extraño que con dosis relativamente pequeñas se provoquen crisis hipoglicémicas. Ya próxima la muerte, estos fenómenos se hacen más ostentibles.

La mejoría de la diabetes, las hipoglicemias fáciles no sólo post-insulínicas sino aún espontáneas, han sido señaladas y descritas por todos los que se han ocupado del problema, Joslín, Keaton, Lundbert, Sattler, Fitz y otros, y el fenómeno ha sido interpretado de manera distinta por cada uno de ellos. Joslín refiere varios casos y entre ellos uno que llegó a la **hipoglicemia** espontánea de 0.10 mgrs. por ciento una semana antes de la muerte. Allen pretende explicar el fenómeno por la hiponutrición; Sattler lo **atribuye** a degeneración amiloide hepática, esplénica y renal; otros los atribuyen a sensibilidad alérgica a la insulina y Lundberg pretende explicarlo **por** la presencia de una sustancia formada en la intimidad de los tejidos tuberculosos o que rodean el proceso tuberculoso, sustancia que tendría una acción semejante a la insulina y que designa con el nombre de para-insulina. Tannhouser, citado por Sarno, lo explica por la presencia de una sustancia afín a la sintalina y que llamó agtamina, y otros, entre ellos Starling, citado por Bellingi, como consecuencia de insuficiencia suprarrenal y tiroidea.

Ninguna de estas hipótesis ha podido ser sostenida como verdad científica incontrovertible. Ahora bien, es sorprendente la semejanza que existe entre la evolución que sigue la diabetes en el curso de la tuberculosis y lo que acontece al perro pancreatetectomizado, pues en éste la diabetes, que se instala como consecuencia de la operación, pronto puede ser controlada por la administración de insulina y dieta adecuada, pero al cabo de tres **cuatro** semanas el cuadro de la diabetes paradójicamente mejora, las cantidades de insulina necesaria son cada vez menores, las crisis hipoglicémicas se producen con pequeñas dosis y en gran intensidad, las condiciones físicas del animal son cada vez peores y, antes de morir, la glicemia es baja hasta la hipoglicemia y el perro muere fatalmente al cabo de 5 o 6 semanas.

Hasta antes de los trabajos de Best, Ridout, Dragaestedt, Chamon y otros, no había sido posible hacer sobrevivir por más tiempo a los animales así operados; pero los citados investigadores han demostrado que la causa, que la explicación fisiopatológica de esos fenómenos, radica en la profunda esteatosis hepática, en la sobrecarga grasosa acentuada del hígado, y que este fenómeno es reversible, ya que no sólo puede ser evitado sino que una vez presente y próximo el animal a morir por esa causa, puede curársele y lograrse la desaparición de la esteatosis hepática, por la

administración de páncreas crudo, colina, o del extracto pancreático de Dragaestedt, siendo factible en consecuencia, y a través de estos medios, hacer sobre vivir al animal indefinidamente, ya que todos los fenómenos regresan y se coloca el animal en las condiciones en que estuvo después de la operación. La hiperglicemia e hiperlipemia reaparecen, la insulina vuelve a hacerse necesaria en cantidades adecuadas, el perro come bien y engorda, el hígado decrece de volumen, su función se normaliza y los cortes histológicos hechos en diferentes etapas del proceso, demuestran la reducción de la esteatosis hasta que ésta desaparece totalmente.

Si como dije antes, existe una gran, semejanza clínica entre lo que acontece al perro pancreatectomizado y el diabético tuberculoso, podrían, según mi manera de ver los fenómenos, invocarse las mismas causas, es decir, la mejoría que se observa en el diabético tuberculoso es una ficticia mejoría, el abatimiento de la glicemia, la intolerancia a la insulina, puede ser la consecuencia de un fenómeno de sobrecarga grasosa, de esteatosis hepática, como acontece en el perro pancreatectomizado.

Una posible forma de dar apoyo a este modo de pensar, sería el hallazgo en todos los casos en que se hubiera observado ese curso de la diabetes en el tuberculoso, de una acentuada esteatosis hepática. Con esta hipótesis de trabajo y aprovechando la revisión de protocolos de autopsia de enfermos tuberculosos del Hospital General, realizada por los doctores Isaac Costero, Bernardo Sepúlveda y Alejandro Célis, para la elaboración de sus trabajos que presentarán a este mismo Congreso yo también examiné los mismos protocolos, pero por desgracia y debido seguramente al reducido número de diabéticos que ingresan al Hospital, no hallé casos de diabéticos tuberculosos; sin embargo, fue muy interesante hacer la revisión de los protocolos de autopsia de casos tuberculosis pulmonar activa y evolutiva, para investigar en ellos la incidencia de la esteatosis hepática. Se tomaron para observación sólo 145 casos en los que existía un estudio microscópico histopatológico y se encontró esteatosis microscópica en 124 casos, o sea en el 85.5 por ciento: y 102 casos en los que la esteatosis había sido confirmada microscópicamente, o sea en el 70.3 por ciento de ellos, quedando con esto confirmada la enorme frecuencia de la esteatosis hepática en el curso de la tuberculosis pulmonar activa y evolutiva.

Las características anatomopatológicas y el grado de la esteatosis como se encontraron en los 102 casos examinados, puede verse en el cuadro siguiente:

**Casos de Esteatosis hepática en tuberculosos
(estudio microscópico)**

Difusas		Perilobulillar		Centrolobulillar		Mediolobulillar	
grado I	— 13	grado I	— 8	grado I	— 3	grado I	— 1
grado II	— 16	grado II	— 7	grado II	— 4		
grado III	— 18	grado III	— 3	grado III	— 1		
grado IV	— 20	grado IV	— 5	grado IV	— 3		
Total	67	Total	23	Total	11	Total	1

Como puede observarse, en 67 casos (65.9 por ciento) la esteatosis era difusa y en 38 casos difusa muy avanzada, grados III y IV. En 30 por ciento de los casos estudiados con esteatosis hepática, se encontró acentuada desnutrición y caquexia.

El elevado porcentaje de infiltración grasosa, es en parte causado por el proceso tuberculoso mismo o por otras causas que se añaden (desnutrición, alcoholismo, hepatitis).

Por otra parte, se conoce bien que en la diabetes existe en mayor o menor grado una infiltración grasosa hepática, y así lo consigna Joslin al referirse a las autopsias de diabéticos relatados por Labbé, Warren y Alliday; éste último encuentra que la grasa en el hígado de los diabéticos sube hasta 10.8 por ciento siendo lo normal de 2 a 4 por ciento, por tanto la diabetes es también una importante causa de esteatosis hepática. Si como lo hemos demostrado, este proceso se encuentra en tan alta proporción en el tuberculoso y con gran frecuencia también en el diabético, es lógico suponer que debe existir aún en forma más intensa en el diabético tuberculoso. Si como sabemos por las ya clásicas experiencias de Dragaestedt, Best, Chanon, Ridout y otros, la esteatosis hepática imprime a la diabetes experimental una evolución peculiar, que a primera vista parecería de alivio, pero que en el fondo encierra una profunda alteración del funcionamiento hepático que agrava el proceso y acorta la vida, y si como hemos demostrado, existe una marcada semejanza entre esta evolución de la diabetes experimental y la que se observa en el diabético tuberculoso, es lógico deducir que la diabetes en la tuberculosis sigue una característica evolución, cuyas explicaciones fisiopatológicas radican, en la esteatosis hepática y no en la intervención de otros factores, como se ha pretendido sostener.

La exposición de estas ideas, no sólo tienen como mira lanzar una nueva hipótesis que requiera una confirmación científica, sino hacer hincapié en la enorme importancia que tienen las alteraciones del metabolismo lípido en la diabetes y las consecuencias prácticas que pueden desprenderse de ellas, por la decidida inter-

vención, que toman en la evolución de la enfermedad y en la vida del enfermo. Todos los que se ocupan del problema actualmente, muestran su importancia y el autor de este trabajo lo ha sostenido en México en varias ocasiones.

La tendencia a la infiltración grasosa que se observa en la diabetes y con mayor razón en el diabético tuberculoso, no solamente se presenta en el hígado sino también en otros órganos; Root y Bloor, citados por Joslín, encuentran considerable aumento de los lípidos, en el pulmón de diabéticos tuberculosos especialmente de fosfolípidos y colesterol.

Si las graves complicaciones de la diabetes, las que ensombrecen su pronóstico y acortan la vida del enfermo como la acidosis, el coma, la arterioesclerosis y la gangrena, el ateroma, la arterioesclerosis de las coronarias, los hígados grasos irreductibles y la insuficiencia hepática, y a las que hay que agregar, de acuerdo con las ideas expuestas anteriormente, la mayor gravedad de la tuberculosis en la diabetes y la mayor gravedad de la diabetes en la tuberculosis, son todas ellas consecuencia de las perturbaciones de metabolismo lípido, es preciso concluir que el esfuerzo debe encaminarse fundamentalmente a corregir estas perturbaciones metabólicas, lo que habrá de traducirse en indudable beneficio de estos enfermos. Pero, por fortuna, en la ciencia médica, se realizan actualmente importantes investigaciones a este respecto, que hacen prever nuevos derroteros, nuevas orientaciones y nuevos armamentos terapéuticos.

CONCLUSIONES

1o.—En México la coexistencia de tuberculosis y diabetes tiene una incidencia muy poco elevada, debido seguramente a la poca frecuencia de la diabetes en el país.

2o.—El curso de la diabetes en la tuberculosis tiene modalidades propias de ficticia mejoría a medida que se agrava la salud del enfermo.

3o.—Existe una semejanza clínica entre esta evolución y la que se observa en los perros pancreatectomizados y que es debido a la esteatosis hepática.

4o.—Existe una elevada frecuencia de esteatosis hepática en la tuberculosis activa y evolutiva y es frecuente también en la diabetes.

5o.—La peculiar evolución clínica de la diabetes en el tuberculoso puede ser, por lo tanto, consecuencia de la esteatosis hepática.

6o.—Las perturbaciones del metabolismo lípido constituyen, en este caso, como en el de la diabetes en general, la determinante más importante de la evolución de ese padecimiento.